

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ANALYTIQUE
DES MÉDICAMENTS A FONCTIONS
PHENOL ET THIOL A L'AIDE DU RÉACTIF
PHOSPHO-MOLYBDIQUE DE WAVELET

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 11 FÉVRIER 1954

PAR

Bernard CRISTAU

PHARMACIEN - LICENCIÉ ES-SCIENCES - DIPLOMÉ DE PHARMACIE TROPICALE
PRIX DES PROFESSEURS - CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET PHARMACIE DE MARSEILLE

né le 16 Septembre 1926 à Marseille (B.-du-Rh.)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE (DIPLOME D'ÉTAT)

2^{ME} SUJET PROPOSÉ PAR LA FACULTÉ :
LES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX ACTUELS :
ÉTUDE COMPARATIVE

<i>Examineurs de la thèse</i>	{	MM. VIGNOLI	{	<i>Président</i>
		DELPHAUT		<i>Assesseurs</i>
		ARNOUX DUMAZERT		

F. ROBERT et Fils
Imprimeurs
24, Rue Moustier
MARSEILLE

1954

Contribution à l'Étude Analytique
des Médicaments à Fonctions
Phénol et Thiol à l'aide du Réactif
Phospho-Molybdique de Wavelet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548806_0076

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ANALYTIQUE
DES MÉDICAMENTS A FONCTIONS
PHENOL ET THIOL A L'AIDE DU RÉACTIF
PHOSPHO-MOLYBDIQUE DE WAVELET

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 11 FÉVRIER 1954

PAR

Bernard CRISTAU

PHARMACIEN - LICENCIÉ ES-SCIENCES - DIPLOMÉ DE PHARMACIE TROPICALE
PRIX DES PROFESSEURS - CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET PHARMACIE DE MARSEILLE

né le 16 Septembre 1926 à Marseille (B.-du-Rh.)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE (DIPLOME D'ÉTAT)

2^{ME} SUJET PROPOSÉ PAR LA FACULTÉ :
LES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX ACTUELS :
ÉTUDE COMPARATIVE

<i>Examineurs de la thèse</i>	{	MM. VIGNOLI	{	<i>Président</i>
		DELPHAUT		<i>Assesseurs</i>
		ARNOUX		
		DUMAZERT		

F. ROBERT et Fils
Imprimeurs
24, Rue Moustier
MARSEILLE

1954

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Doyen : G. MORIN

Assesseur : J. DELPHAUT

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. AUBARET, AUDIBERT,
BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, GAUJOUX, HECKENROTH,
JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophthalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	N...
Hygiène et Médecine Préventive	SAUTET

<i>Matière Médicale</i>	BALANSARD
<i>Médecine Légale et Médecine du Travail</i> ..	MOSINGEP
<i>Parasitologie</i>	N...
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	CARCASSONNE
<i>Pharmacologie</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie Chimique et Toxicologie</i>	VIGNOLI
<i>Pharmacie Galénique</i>	DELPHAUT
<i>Physiologie</i>	MORIN
<i>Physique Médicale</i>	DUBOULOZ
<i>Thérapeutique</i>	PIERI

Agrégés libres :

MM. AUDIER	MM. FIGARELLA
BERTHIER	IMBERT
DOR	RECORDIER

Agrégés en exercice :

MM. APPAIX	MM. MARONNEAUD
BERNARD	MONGES Henri
CREMIEUX	OLLIVIER
GRANJON	OURGAUD
HENRY	PAOLI
JOUBE	RAYBAUD
LAMY	SERMENT
LAVAL	VAGUE
LENA	

Maîtres de Conférence-Agrégés :

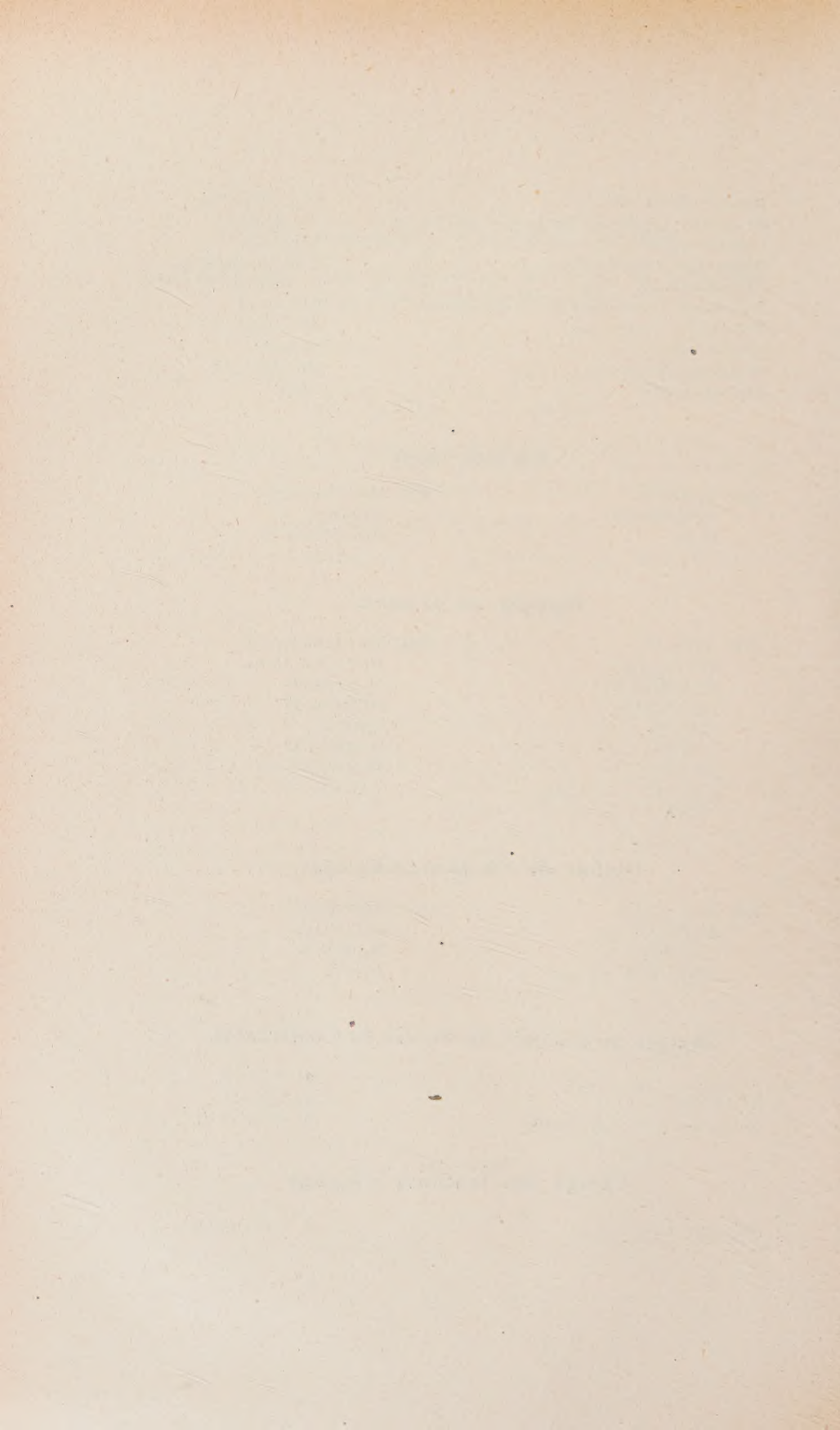
MM. BOURRET	MM. MOURGUE
DONNET	PICARD
GREBUS	RANQUE
MERCIER Jacques	RQUX

Chargés de fonctions de Maîtres de Conférences :

<i>Anatomie Pathologique</i>	M. PAYAN
<i>Histologie</i>	M. STAHL
<i>Botanique et Cryptogamie</i>	M. BERNARD

Chargé des fonctions d'Agrégé

<i>Clinique Urologique</i>	M. CHAUVIN
----------------------------------	------------



A la mémoire de Maurice Briand

A MA FEMME ET A MON FILS,

A MES GRANDS-PARENTS,

A MON PERE ET A MA MERE,

A MA SEUR,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA BELLE-SEUR.

Meis et amicis.

A notre président de Thèse

Monsieur le Professeur L. VIGNOLL

Professeur de Toxicologie et de Pharmacie Chimique

Chevalier de la Légion d'Honneur

au maître qui nous accueillit très tôt
dans son laboratoire et fut pour nous
un guide irremplaçable, plein de
bienveillance et de sollicitude, nous
dédions ce travail, bien faible hom-
mage de toute notre gratitude et
notre reconnaissance.

à Monsieur le Professeur J. DELPHAUT

Professeur de Pharmacie Galénique,

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu juger ce travail, au
maître qui ne nous a jamais ménagé
ses précieux conseils et nous a tou-
jours témoigné une grande sollicitu-
de, nous lui exprimons notre vive
reconnaissance.

à Monsieur le Professeur M. ARNOUX,
Professeur de Chimie Analytique et d'Hydrologie

notre premier maître en chimie qu'il
sut nous faire aimer, nous lui exprimons
nos remerciements respectueux
pour l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre jury.

à Monsieur le Professeur C. DUMAZERT,
Professeur de Chimie Organique,

son enseignement de chimie organique
et de chimie biologique nous
ont grandement aidés dans l'élaboration
de ce travail ; nous sommes
très heureux de le soumettre à son
jugement éclairé. Nous lui exprimons
nos sentiments très dévoués.

à mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie
et de la Faculté des Sciences.

On a décrit un certain nombre de réactifs phospho-molybdiques, phospho-tungstiques et phospho-tungsto-molybdiques susceptibles de fournir sous l'action de substances réductrices des colorations bleues. Parmi les réducteurs organiques, les phénols occupent une place de choix.

Les premiers travaux importants remontent à 1912 [5], ils sont l'œuvre des biochimistes FOLIN et DÉNIS qui ont préconisé l'emploi :

— d'un réactif phospho-tungsto-molybdique (réactif des phénols),
et

— d'un réactif phospho-tungstique (réactif de l'acide urique).

Ces réactifs, pendant de nombreuses années, ont surtout intéressé les biochimistes : de nombreuses applications ont été préconisées pour le dosage de la tyrosine, de l'acide ascorbique, de l'acide urique, etc...

Peu ou pas d'applications de ces réactifs n'ont été envisagées pendant longtemps dans le domaine de la pharmacie chimique. [9]

Ce n'est qu'en 1935 que SANCHEZ [14] préconisa l'emploi d'un réactif phospho-molybdique, celui de WAVELET, pour le dosage de la morphine dans les solutés injectables et les préparations galéniques. En 1939, M le Professeur DELPHAUT a appliqué avec succès ce réactif au dosage de la morphine dans le laudanum de Sydenham [2].

Depuis ces travaux, le réactif phospho-molybdique de WAVELET n'a pas reçu, à notre connaissance, de

nouvelles applications, particulièrement dans le domaine de la pharmacie chimique.

Sur ces bases, M. le Professeur VIGNOLI nous traça le plan de travail suivant :

1°) Faire l'inventaire des drogues chimiques (ainsi que de quelques composés s'en rapprochant) susceptibles de donner des colorations avec le réactif de WAVELET.

2°) Etablir un protocole d'expérimentation standard permettant l'étude colorimétrique systématique de ces composés, l'élément quantitatif de ces réactions étant apprécié au photolorimètre électrique.

3°) Sur ces bases expérimentales permettant de comparer les différents composés entre eux, voir comment, en fonction de la structure moléculaire, était orientée l'activité des molécules étudiées.

4°) Dresser le bilan des applications pratiques pour la diagnose et le dosage des drogues étudiées.

PLAN

	Pages
INTRODUCTION	17
TRAVAUX PERSONNELS	25
I. - GENERALITES	27
II. - ETUDE DES COMPOSES A FON- TION PHENOL	57
— Composés définis :	
Le phénol officinal	58
Phénols simples et éthers	40
Composés phénoliques à substituants alky- liques	48
Amino-phénols	54
Composés phénoliques à substituants halo- génés	58
Composés phénoliques à substituants nitrés	61
Composés phénoliques à fonctions aldéhyde ou cétone	65
Composés phénoliques à substituants acides	66
Composés phénoliques à substituants com- plexes	72
Composés phénoliques dérivés de noyaux polycycliques	82
— Composés non définis et mélanges complexes :	99
III. - ETUDE DES COMPOSES A FONC- TION THIOL	115
IV. - ETUDE D'UN ÈNE-DIOL : l'acide ascorbique	121
V. - CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	125

INTRODUCTION

Un très bref rappel chimique concernant la nature des complexes phospho-molybdique et phospho-tungstique, fixera la nature des réactif étudiés.

BREF RAPPEL CHIMIQUE

Le molybdène et le tungstène, qui appartiennent au groupe VI de la classification périodique, fournissent, à leur valence $+6$, des oxydes de formule MoO_3 et WO_3 peu colorés pouvant donner des sels : les molybdates et les tungstates. On connaît une gamme d'oxydes intermédiaires entre les valences $+2$ et $+6$. Ils sont généralement colorés.

Les anhydrides molybdique et tungstique sont susceptibles de fournir avec P_2O_5 des complexes appelés « hétéropolyacides ».

D'après HSEIN WU [8] ces complexes peuvent être classés en deux groupes :

1er groupe :

Ce sont des complexes de formule définie : dans ce groupe on connaît deux sortes de complexes :

a) Les complexes type $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3$ (ou 24WO_3)

b) Les complexes type $P205,18MoO_3$ (ou $18WU_3$)

Tous ces complexes possèdent en commun les caractères suivants :

- ils précipitent la pyridine,
- ils sont sensibles aux réducteurs,
- par action des alcalis, ils se transforment en complexes du groupe II, décrit plus bas.

a) Les complexes type $P205,24MoO_3$ sont de couleur orangée. Ils précipitent avec les ions ammonium.

b) Les complexes type $P205,18MoO_3$ sont de couleur jaune. Ils ne précipitent pas avec les ions ammonium.

D'après HSEIN WU, le réactif phospho-tungstomolybdique appartient au type $P205,18MoO_3$.

Selon nous, il en est de même pour le réactif phospho-molybdique de WAVELET : il présente, en effet, les caractères analytiques de ce groupe (c'est un réactif acide, il est sensible aux réducteurs, sa couleur est jaune citron, il ne donne pas de précipité avec les ions ammonium).

2^e groupe :

Dans ce groupe, on classe les complexes de formule $P205,nMoO_3$ (ou WU_3), « n » étant variable. On ne les connaît que sous forme de sels.

- ils ne précipitent pas la pyridine,
- ils sont insensibles aux réducteurs,
- en milieu acide, ils se transforment en complexes du groupe I.

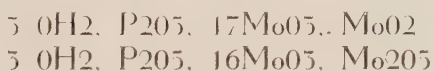
Les Produits de la Réduction

Sous l'action des réducteurs doux, les complexes phospho-molybdiques (et notamment dans la série P 205, 18Mo03) fournissent des colorations bleues.

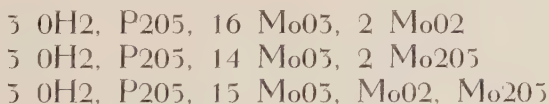
Toujours selon HSEIN WU, ces colorations sont dues à des complexes acides, dans la composition desquels entrent des oxydes de Mo à valence inférieure (Mo205-Mo02). La réaction est réversible et on peut retourner à l'acide complexe primitif par oxydation. Ce qui prouve qu'aucun des atomes de molybdène n'a été détaché. L'étude des complexes obtenus par réduction est très difficile : le complexe dépend du réducteur et des conditions expérimentales.

Voici quelques formules proposées :

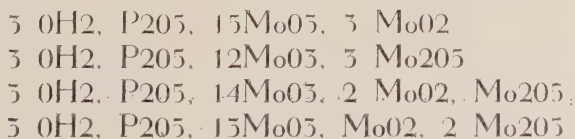
1) perte d'un atome d'oxygène : 2 possibilités :



2) perte de 2 atomes d'oxygène : 3 possibilités :



3) perte de 3 atomes d'oxygène : 4 possibilités :



Travaux de O. Folin et W. Denis

Comme nous l'avons dit, ces auteurs ont préconisé dès 1912 deux réactifs : [5]

1°) *Le réactif phospho-tungstique* (réactif de l'acide urique).

Il se prépare de manière suivante :

\ Tungstate de Na pur	100 g.
\ PO ₄ H ₅ à 85 p. 100 d = 60° Bé	80 cm ³
/ Eau distillée	700 cm ³

Porter 2 heures à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Après refroidissement, compléter à un litre avec de l'eau distillée.

2° *Le réactif phospho-tungsto-molybdique* (réactif des phénols).

Il se prépare de la manière suivante :

\ Tungstate de Na	100 g.
\ Molybdate de Na	25 g.
/ Eau distillée	700 cm ³

Après dissolution ajouter :

\ Acide phosphorique à 85 p. 100	50 cm ³
/ Acide chlorhydrique officinal	100 cm ³

Faire bouillir pendant 8 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant à joints rodés.

On ajoute ensuite 150 g. de sulfate de lithium et quelques gouttes de brome, dont on chasse l'excès en portant à ébullition pendant 15 minutes sans réfrigérant. On refroidit, on dilue à un litre et on filtre. Le filtrat ne

devra pas présenter de reflet vert, ce qui indiquerait la présence de corps réducteurs.

Ces réactifs produisent, en présence de substances réductrices, des colorations bleues en milieu alcalinisé par une solution saturée de CO_3Na_2 .

Voici, d'après FOLIN et DENIS [5] la liste des substances réagissant avec les deux réactifs :

MONOPHENOLS

	Réactif de l'acide urique	Réactif des phénols
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	—	+
crésols o, m, p.	—	+
nitrophénols o, m, p.	—	—
diéthyl-p. amino-phénol	+	+
tribromophénol	—	+
thymol	—	+
carvacrol	—	+
acide salicylique	—	+
tyrosine	—	+

DIPHENOLS

hydroquinone	+	+
résorcine	+	+
pyrocatéchine	+	+
trichlorohydroquinone	+	+
orcine	+	+
gaiacol	+	+
résorcine-méthyl-éther	+	+
eugénol		+
vanilline	—	+

TRIPHÉNOLS et divers

pyrogallol	
phloroglucine	
acide tannique	
adrénaline	—
morphine	
α naphtol	
naphtylamine	—
acide urique	

Les travaux ultérieurs concernent surtout les applications de ces réactifs au dosage de certaines substances biologiques.

L'acide phospho-18-tungstique a été utilisé pour la détermination de la cystéine, de la cystine et de l'acide ascorbique par B. KASSELL et E. BRAND [11]. KAMENOSUKE SHINOARA [10] a étudié la réduction du réactif par la cystéine et l'acide thioglycolique. Rappelons également que l'uricémie est déterminée, en clinique, grâce au réactif phospho-tungstique de FOLIN [5].

Le réactif phospho - tungsto - molybdique a été lui aussi l'objet d'applications et de mises au point : dosage colorimétrique de la tyrosine par R.-A. GORTNER et G.-E. HOLM [6], ainsi que par P. THOMAS [15]. En clinique le réactif phospho-tungsto-molybdique est utilisé pour déterminer « l'index tyrosine » [4].

Plus récemment il faut citer deux applications à la pharmacie chimique : il s'agit du dosage des oestrogènes naturels dans les spécialités pharmaceutiques (G. HEUSGHEM et M. VLIERS) [7] et de la diagnose de la d. tubocurarine.

Signalons enfin l'application de l'acide phospho 24-molybdique utilisé en milieu acétique pour l'étude de la réaction d'oxydation de l'acide ascorbique par M. N. BEZSSONOFF et Mme M. WOLOSZYN [1].

Travaux de J.-A. Sanchez

J. - A. SANCHEZ, Professeur à la Faculté des Sciences de Buenos - Ayres, apporta en 1935 [14] une contribution au microdosage colorimétrique de la morphine dans l'opium et ses préparations. La méthode est basée :

« sur la réaction chromatique quantitative fournie
« par le réactif phospho - molybdique de WAVE-
« LET en milieu ammoniacal...

« 1) La morphine et ses sels donnent un préci-
« pité abondant avec le réactif de WAVELET,
« précipité qui se dissout dans l'ammoniaque. La
« solution diaphane obtenue acquiert une colora-
« tion indigo (SANCHEZ) ;

« 2) Cette coloration est directement et rigoureu-
« sement proportionnelle à la quantité de morphine
« de l'essai (SANCHEZ) ;

« 3) La réaction chromatique est due aux propiété-
« tés réductrices de l'oxhydrile phénolique libre que
« possède la morphine ; pour la même raison elle
« n'est pas produite par la codéine, la dionine et la
« péronine. »

SANCHEZ signale également que l'adrénaline réduit le réactif, mais ne signale pas d'autres substances ayant la même action.

La technique employée est la suivante :

« On prépare une échelle colorimétrique avec dix
« tubes préalablement numérotés de un à dix, en
« versant dans ces tubes 1, 2, 3, 4, 5... 10 cm³, res-

« pectivement, de la solution type de chlorhydrate
« de morphine, 1 cm³ de réactif de WAVELET et
« 1 (une) goutte d'acide nitrique. On attend dix
« minutes, on agite et on dilue avec de l'eau distil-
« lée jusqu'à ce que le volume du liquide soit au
« même niveau dans les dix tubes. On agite de
« nouveau. On ajoute, enfin, dans chacun d'eux,
« vingt gouttes d'ammoniaque et on mélange. On
« obtient de la sorte une échelle de tons bleus dont
« l'intensité, directement proportionnelle à la quan-
« tité d'alcaloïde, atteint son maximum au bout
« d'une minute et persiste pendant un quart
« d'heure. »

Cette gamme étalon établie, l'essai est pratiqué dans les mêmes conditions et on compare la coloration à celle de la gamme étalon.

TRAVAUX PERSONNELS

TRAVAUX PERSONNELS

I. - GÉNÉRALITÉS

Dans notre expérimentation, nous avons été amené à compléter le protocole expérimental de SANCHEZ et à le modifier en certains points, ainsi que nous l'exposerons au cours de ces généralités. Elles nous permettront de passer successivement en revue :

- les substances étudiées,
- le réactif de WAVELET,
- la réaction de SANCHEZ-WAVELET,
- l'appareil de mesure,
- les renseignements fournis.

1° *Les substances étudiées*

Nous avons surtout étudié des drogues définies appartenant à la pharmacie chimique. Nous avons utilisé soit

des produits « purs pour analyses », soit des drogues fournies par les fabricants (1).

Chaque fois que la pureté des produits nous a semblé insuffisante, nous avons effectué des purifications : c'est ainsi, par exemple, que nous avons purifié toutes les substances liquides à la température ordinaire à cause de leur altérabilité.

Certaines substances ne se trouvant pas dans le commerce, nous les avons personnellement préparées.

A côté de ces substances définies, nous avons également étudié des composés mal définis, mais intéressant la thérapeutique.

Nous avons également annexé un petit chapitre concernant la pharmacie galénique : les essences végétales à constituant phénolique et le principe antibiotique extrait de l'assa-foetida qui présente également les caractères d'un produit galénique.

2° Le réactif de WAVELET

Dissoudre 140 g. de carbonate de Na. et 20 g. de $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$ dans environ 500 cm³ d'eau. Ajouter 70 g. d'acide molybdique récemment calciné. Après dissolution, ajouter 200 cm³ d'acide azotique. Compléter au litre avec de l'eau et filtrer après 24 heures.

Le réactif obtenu est de couleur jaune citron.

Il se décolore complètement en milieu ammoniacal.

La réaction se faisant en présence d'ammoniaque, la couleur du réactif n'interfère en rien.

(1) Nous tenons à remercier très sincèrement les laboratoires BRUNEAU, CIBA, DAUSSE, DELALANDE, GERDA, LABAZ, LAROCHE-NAVARRON, OBERLIN, ROCHE, ROUSSEL, SILBERT et RIPERT, Sté des ANTIBIOTIQUES de FRANCE, SPECIA, qui nous ont gracieusement fourni les produits nécessaires à ce travail.

3° La réaction de SANCHEZ-WAVELET

Après tâtonnements, nous nous sommes arrêtés au protocole suivant :

A 8 cm³ de la solution à doser on ajoute 1 cm³ de réactif de WAVELET, puis 1 cm³ d'ammoniaque officinal versé à la burette goutte à goutte à la cadence d'une goutte par seconde environ et en agitant constamment. La réaction se pratique soit dans un petit Bécher, soit dans un petit Erlenmeyer. On pratique la lecture photométrique immédiatement. Une précaution importante consiste à utiliser des solutions dont la température a été au préalable portée à 15° $\pm$ 1°.

Par comparaison avec le protocole de SANCHEZ, on peut noter un certain nombre de différences :

a) Après addition du réactif de WAVELET, SANCHEZ préconise de mettre une goutte de NO₃H et d'attendre dix minutes. Ceci nous a paru sans intérêt : le résultat final n'en est pas modifié pour autant ;

b) Par contre la façon d'ajouter l'ammoniaque joue un très grand rôle. Si on se contente d'agiter la solution après l'addition de l'ammoniaque faite en une seule fois, on constate pour les composés peu actifs (y compris le phénol lui-même) des différences notables d'un essai à l'autre (1). Par contre, pour les composés très actifs, la façon d'ajouter l'ammoniaque ne modifie pratiquement pas le résultat final ;

c) Parmi les facteurs externes pouvant influencer la

(1) Ceci explique que les valeurs numériques rapportées dans le présent travail soient très légèrement différentes de celles données dans des publications préliminaires [16] qui rapportaient des expériences pratiquées selon la méthode de SANCHEZ non modifiée.

réaction, la température joue un rôle considérable, notamment sur sa stabilité.

La vitesse à laquelle la coloration bleue se détruit augmente avec la température. A 0°, la réaction est stable au moins pendant une heure. A 37°, nous enregistrons en 15 minutes une baisse de 37 p. 100 au moins. Il semblait logique d'opérer tous nos essais à la température de 0°. Ceci présente des inconvénients d'ordre pratique, notamment la formation de buée par condensation sur les cuves de lecture. De plus à 0°, lorsqu'on ajoute l'ammoniaque, la coloration bleue est précédée d'un trouble qui persiste plus ou moins longtemps. Ce trouble empêche une lecture photométrique immédiate. Il ne se produit plus à 15°. Aussi préconisons-nous la température de 15° $\pm$ 1°, température qui réalise un compromis. A cette température, la lecture photométrique peut être faite immédiatement après l'addition de l'ammoniaque : dans ces conditions, la vitesse de destruction de la coloration n'est pas assez élevée pour influencer pratiquement le résultat de l'essai. Si on opère à plus haute température, la précision des mesures s'en ressentira bien entendu.

Pour réaliser nos essais, nous plaçons nos solutions et réactifs dans un thermostat à eau réglé à 15° $\pm$ 1°.

Telles sont donc, d'après nous, les quelques modifications à apporter à la réaction de SANCHEZ-WAVELET pour la rendre plus fidèle.

1° L'appareil de mesure

Nous utilisons un colorimètre photo-électrique unicellulaire sans amplificateur fourni par « Electrosynthèse Paris » (modèle standard). Cet appareil est essentiellement composé de :

- une *alimentation* sur secteur pourvue d'un stabilisateur automatique de tension ;
- une *source lumineuse* de faible puissance pour éviter l'échauffement des solutions ;
- une *cellule photo-électrique* très sensible ;
- *filtres* : Nous disposons de neuf filtres monochromatiques. Sept sont d'origine :

Couleur	λ Max en m μ
Rouge	700
Orangé	650
Jaune-vert	550
Vert	530
Vert-bleu	485
Bleu	450
Violet	410

Nous y avons adjoint (sur conseil du fabricant) 2 filtres Wratten monochromatiques. Le premier orangé (600 m μ), le second (570 m μ).

Nous couvrons ainsi à peu près tout le spectre visible d'une manière assez régulière.

- un *microampèremètre*.

L'échelle de son cadran divisée en cent parties égales exprime le pourcentage de lumière transmise. Une table de correspondance entre les divisions du microampèremètre et les densités optiques est fournie pour chaque appareil. Tous nos résultats sont exprimés en densités optiques

$$(D = \log \frac{I^0}{I})$$

— cuves : Toutes nos mesures sont faites dans des cuves à faces parallèles de 9 mm. d'épaisseur.

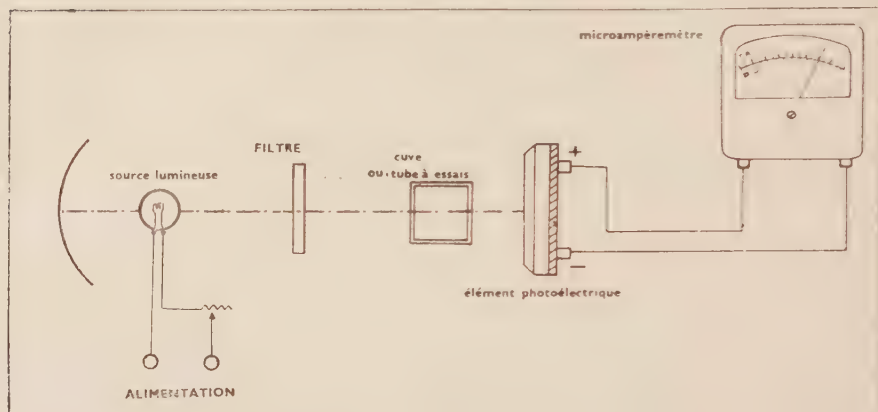


Fig. 1. — Schéma de principe de fonctionnement du colorimètre photoélectrique.

Marche de l'appareil :

On introduit la cuve contenant la solution témoin (eau distillée et réactifs) dans l'orifice ménagé à cet effet.

A l'aide de boutons de tarage on amène l'aiguille au chiffre 100 ($D = 0$). On remplace alors la cuve témoin par celle contenant la solution à étudier. On lit sur l'échelle du microampèremètre le pourcentage de lumière transmise. On exprime le résultat de la lecture par la valeur correspondante en densités optiques.

5° Renseignements fournis

A. — Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.

(Étude de la coloration).

Dans l'immense majorité des cas on obtient une coloration bleue céleste. Nous étudions donc tout d'abord son pouvoir absorbant aux différentes λ . Le résultat est

exprimé en densités optiques. Nous pouvons tracer ainsi une courbe de D en fonction de la longueur d'onde. Le terme de graphique serait plus exact puisqu'une courbe véritable ne pourrait être fournie que par un spectrophotomètre. Notre colorimètre photo-électrique nous permet cependant de connaître l'allure générale de la courbe d'absorption et partant de déterminer la λ du filtre pour laquelle D est maxima (λ max.) : nous choisissons une dilution telle que cette D soit comprise entre 0,40 et 0,70. Ce qui correspond à une zone pour laquelle l'appareil nous fournit les résultats les plus précis.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

Pour cette étude, nous utilisons le filtre correspondant à λ max. Nous traçons la courbe des densités optiques en fonction de la concentration. Les concentrations sont exprimées en concentrations moléculaires.

Primitivement nous avons pensé qu'à λ max. toutes nos colorations auraient suivi la loi de Beer-Lambert

$$D = \log \frac{I^0}{I} = E \cdot c \cdot l$$

et qu'en exprimant c en mol/g pour 1.000 cm³ et l en cm. nous aurions pu calculer le coefficient d'extinction moléculaire E et avoir ainsi directement des résultats comparatif, quant au pouvoir réducteur des différents phénols.

Effectivement, comme nous le verrons, certains phénols donnent des colorations obéissant à la loi de Beer-Lambert. Beaucoup d'autres, cependant (y compris le phénol le plus simple C₆H₅-OH) ne suivent pas cette loi.

Nous avons ainsi été amenés à mesurer sur nos courbes la concentration moléculaire pour laquelle $D = 0,50$.

Il nous a été possible d'évaluer « un coefficient phénol » : Comme nous le verrons plus loin, à λ max., le phénol donne à la concentration M/4.500 une coloration pour laquelle $D = 0,50$. Soit M/A la concentration d'un autre phénol pour laquelle à λ max. on ait $D = 0,50$.

Le coefficient phénol de ce corps sera A/4.500. Ce rapport sera d'autant élevé que la coloration sera plus intense, à concentrations moléculaires égales.

C. - Limite de sensibilité de la réaction.

Nous exprimons sous le terme de « limite de sensibilité » de la réaction la concentration du corps (mais ici en microgrammes, pour mieux concrétiser les choses) à laquelle la D (à λ max.) est de 0,10, ce qui correspond à une teinte bleu très pâle, mais nettement décelable en regardant la solution par la lumière d'un tube à essai.

Remarque importante :

Certains composés sont très peu actifs et ne fournissent la réaction de WAVELET-SANCHEZ qu'à de fortes concentrations qui ne sont plus du domaine de la colorimétrie. Nous nous sommes volontairement limités à la concentration maxima : M/100. Si, à la dilution de 8 cm³ de cette solution $D = 0,50$, le coefficient phénol est peu différent de 0,05.

En effet :

$$\frac{\frac{10}{100} \times 8}{4.500} = 0,029$$

Pour tous les composés dont le coefficient phénol est

inférieur à 0,05, nous nous contentons de signaler la positivité de la réaction sans en faire l'étude détaillée précédemment décrite.

D. - *Expression graphique des résultats.*

Un tel travail ne se conçoit pas sans courbe ni graphique. Aussi avons-nous essayé de concrétiser l'essentiel des résultats obtenus sous forme de planches groupant les substances de même famille chimique.

Pour chacune des substances étudiées on trouvera :

- la formule développée,
- la courbe d'absorption en fonction de la concentration,
- le coefficient phénol : ce coefficient phénol sera concrétisé sous la forme d'un petit rectangle de longueur variable et proportionnelle à la valeur du coefficient. Ceci rend plus aisée à notre avis l'étude comparative des différentes substances étudiées.

La courbe type d'absorption en $f(\lambda)$ est rapportée à l'article phénol officinal.

II. - ÉTUDES DES COMPOSÉS A FONCTION PHENOL

- COMPOSÉS DÉFINIS

- COMPOSÉS NON DÉFINIS ET MÉLANGES
COMPLEXES

COMPOSES DEFINIS

PHENOL OFFICINAL

Acide phénique (P.M. = 94.1)

Nous avons utilisé du phénol pur pour analyses après l'avoir extemporanément redistillé.

A. — *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.*

Cette étude a été faite à la dilution de 2,8 cm³ de la solution M 1.250.

Voici les valeurs des densités optiques aux différentes λ :

λ en $m\mu$	410	450	485	530	550	570	600	650	700
D	0,34	0,29	0,26	0,27	0,33	0,39	0,42	0,40	0,48

La coloration absorbe notablement la lumière de tout le spectre visible avec cependant une nette prédominance pour les plus grandes (en gros de 550 à 700 $m\mu$). Trois λ représentent des sommets de la courbe : 700, 600 et 410 $m\mu$. Il y a donc deux λ d'absorption minima pour 650 $m\mu$ et aux environs de 510 $m\mu$. La λ de 700 $m\mu$ est la plus nettement absorbée : aussi l'utilisons-nous pour voir si la réaction suit la loi de Beer-Lambert.

B. — Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :

cm³ de la solution

M/1.250	1	2	3	4	5	6
D	0,21	0,37	0,515	0,635	0,75	0,85

La coloration ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

La dilution correspondant sur le tracé à $D = 0,50$ est de 2,9 cm³ de la solution M/1.250. Ce qui conduit à la concentration finale de

$$\frac{M}{\frac{10}{1.250} \times 2,9} = M/4.300$$

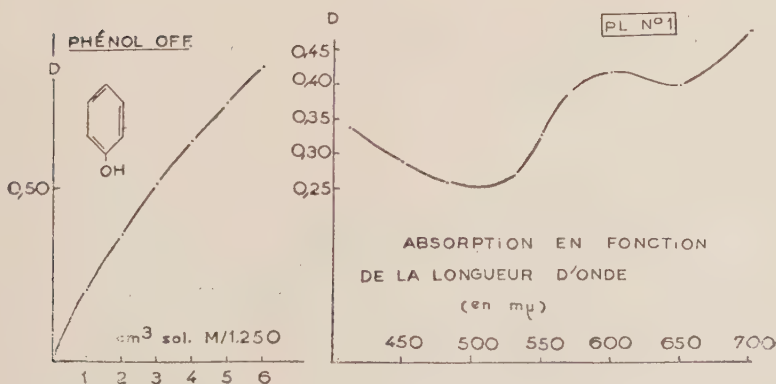
C'est à partir de cette concentration M/4.300, rap-
pelons-le, que sont calculés tous les « coefficients phé-
nol ».

C. — Limite de sensibilité de la réaction :

La solution M/1.250 contient 118 µg/cm³. La dilution pour laquelle $D = 0,10$ est de 0,5 cm³ de solution M/1.250 répartis dans q.s. 10 cm³.

La limite de sensibilité est donc :

$$\frac{118 \times 0,5}{10} = 2,36 \text{ µg/cm}^3.$$



PHÉNOLS SIMPLES ET ÉTHERS

Dans ce groupe, nous avons étudié un certain nombre de polyphénols : diphénols et triphénols. Nous y avons joint deux dérivés de polyphénols dont l'un des -OH phénoliques est bloqué par éthérification.

Nous envisageons successivement :

1° *Diphénols* :

- pyrocatéchol,
- résorcinol,
- hydroquinol.

2° *Triphénols* :

- pyrogallol,
- phloroglucinol.

3° *Ethers oxydes de diphénols* :

- gaiacol,
- arbutoside.

1°) DIPHENOLS (P.M. = 110,078)

Nous avons utilisé des produits purs pour analyses.

PYROCATECHOL.

Orthodiphénol

A. — Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.

La courbe est du type phénol.

B. — Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.

cm³ de la solution

M/10.000	2	3	4	5	6	7
D	0,25	0,37	0,50	0,625	0,75	0,85

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/25.000.

Le coefficient phénol est 5,81.

C. — Limite de sensibilité de la réaction.

Elle est de 0,88 μ g/cm³.

RESORCINOL

Métadiphénol

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/10.000

2

3

4

6

D

0,20

0,305

0,40

0,61

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour le D = 0,50, la concentration est M/20.400.

Le coefficient phénol est 4,75.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,1 μ g/cm³.

HYDROQUINOL

Paradiphénol

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5.000

1

2

3

4

5

6

D

0,16

0,32

0,465

0,62

0,78

0,94

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/15.400.

Le coefficient phénol est 3,58.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 1,43 μ g/cm³.

CONCLUSIONS :

1° Les DIPHÉNOLS sont considérablement plus actifs que le phénol : le coefficient phénol est toujours largement supérieur à 2.

PYROCATÉCHOL

C.P. = 5,81.

RÉSORCINOL

C.P. = 4,75.

HYDROQUINOL

C.P. = 3,58.

On peut donc parler d'une véritable *potentialisation* de l'activité de la fonction phénol.

2° La place des fonctions phénols joue un rôle important. La position ortho est plus favorable que la position méta et cette dernière est elle-même plus favorable que la position para.

2°) TRIPHENOLS (P.M. = 126,08)

Nous avons utilisé des produits purs pour analyse.

PYROGALLOL

1-2-3- trioxybenzène.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm3 de la solution

M/10.000	2	3	4	6
D	0,325	0,485	0,65	0,96

La courbe suit la loi de Ber-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 32.800.

Le coefficient phénol est 7,62.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 0,78 µg/cm3.

PHLOGLUCINOL

1-3-5 trioxybenzène

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm3 de la solution

M/5.000	2	3	4	6
D	0,32	0,485	0,650	0,95

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/16.150.

Le coefficient phénol est 3,75.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,65 µg/cm3.

CONCLUSIONS :

1° Le PYROGALLOL peut être considéré comme dérivant du pyrocatéchol par addition d'une fonction phénol supplémentaire en ortho.

Si nous comparons les C.P. :

PYROCATÉCHOL	C.P. = 5.81.
PYROGALLOL	C.P. = 7.62.

Nous constatons une notable potentialisation.

2° Le PHLOROGLUCINOL, de son côté, peut être considéré comme dérivant du résorcinol par substitution d'une fonction phénol supplémentaire en méta.

Si nous comparons les C.P. :

RÉSORCINOL	C.P. = 4.75.
PHLOROGLUCINOL	C.P. = 5.75.

Nous constatons que lorsqu'on passe des diphénoles, aux triphénols, l'isomérisie joue un rôle prépondérant puisque dans le cas du dérivé ortho il y a potentialisation tandis que dans le cas du dérivé méta nous constatons une baisse d'activité.

3°) ETHERS OXYDES DE DIPHENOLS GAIACOL

Ether monométhylque du pyrocatéchol (P.M. = 124,064)

A. : *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. : *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm3 de la solution

M/10.000	2	4	5	6	8
D	0,18	0,36	0,45	0,54	0,715

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/17.850.

Le coefficient phénol est 4,15.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de $1,33 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

Le GAIACOL peut être considéré comme dérivant du pyrocatéchol par blocage d'un des -OH phénoliques.

Si nous comparons les C.P. :

PYROCATÉCHOL . C.P. = 5,81.

GAIACOL C.P. = 4,15.

Nous constatons une baisse d'activité mais le C.P. reste élevé, ce qui nous permet de conclure à l'action potentialisatrice du groupement -OCH₃.

ARBUTOSIDE

Arbutine (P.M. = 290,144)

BIBLIOGRAPHIE.

Une réaction colorée de l'arbutoside avec un reactif phosphomolybdique a déjà été signalée [15] :

« La dissolution de quelques centigrammes d'arbutine dans 1 cm³ 5 d'eau, traitée par 6 à 8 gouttes de réactif de Jungmann (1 gramme de phosphomolybdate de sodium, 10 cm³ d'acide chlorhydrique, 20 cm³ d'eau), puis par 5 à 8 gouttes d'ammoniaque prend une teinte bleu saphir ».

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5.000	1	2	2,5	4	5
D	0,18	0,37	0,46	0,72	0,91

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/18.500.

Le coefficient phénol est 4,30.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de $3,13 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

L'ARBUTOSIDE est un glucoside dérivant de l'hydroquinol dont un -OH phénolique est bloqué par l'oxhydryle de la fonction aldéhydique d'une molécule de glucose réagissant sous sa forme sémiacétal.

Si nous comparons les C.P. :

HYDROQUINOL C.P. = 3,58.

ARBUTOSIDE C.P. = 4,30.

Nous constatons une augmentation de l'activité.

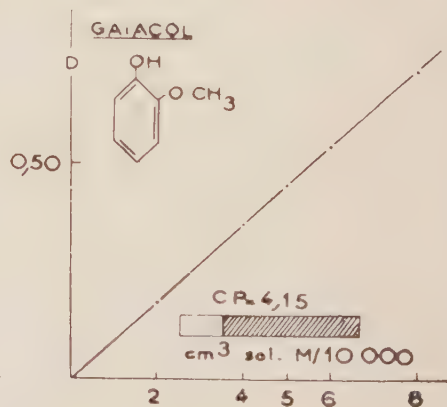
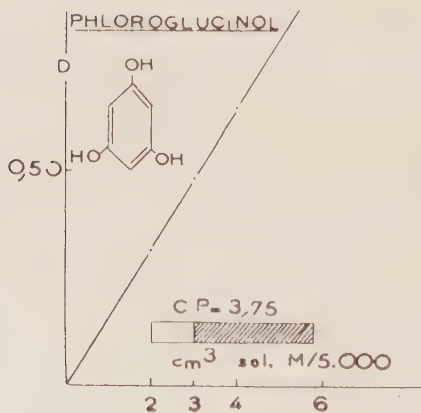
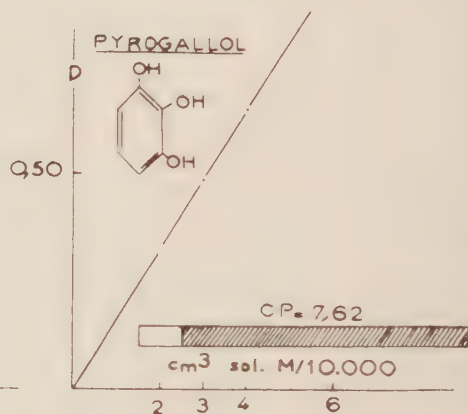
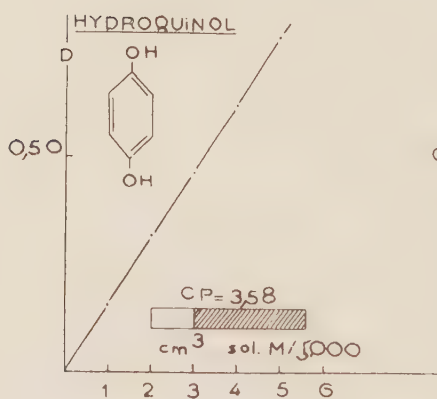
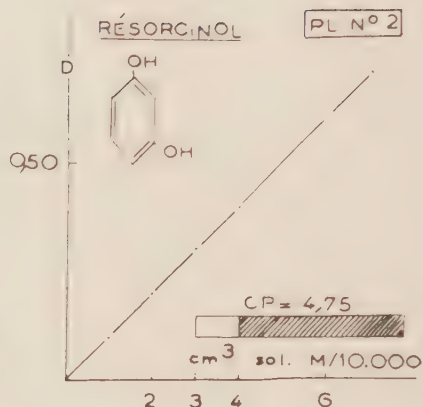
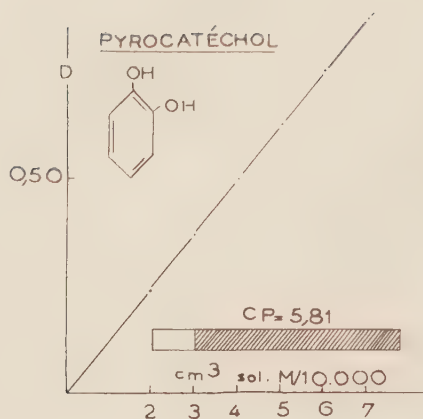
Le groupement -O-C₆H₁₁O₅ placé en para exerce donc une importante action potentialisatrice sur la fonction phénol. Ce groupement n'exerce pas d'action réductrice propre : ainsi que l'a montré JUNGSMANN, le blocage de l'-OH libre dans le cas du méthylarbutoside empêche la réduction du réactif phosphomolybdique.

CONCLUSIONS GENERALES :

1° Tous les polyphénols sont — de beaucoup — plus actifs que le phénol, même si l'un des -OH phénoliques est bloqué par éthérification (ex. : GAIACOL - ARBUTINE) ; le radical -O-R est capable de potentialiser considérablement l'activité d'un seul -OH phénolique.

2° L'augmentation du pouvoir réactif est considérable quand on passe du monophénol aux diphénols. On peut parler d'une véritable potentialisation. Il y a des différences notables, cependant, pour les trois isomères, l'ortho étant plus actif que le méta, lui-même plus actif que le para.

En ce qui concerne les triphénols, la position des OH joue un rôle très important. Il y a renforcement notable de l'activité dans le cas du PYROGALLOL (C.P. = 7,62) par rapport au PYROCATÉCHOL dont il dérive (C.P. = 5,80).

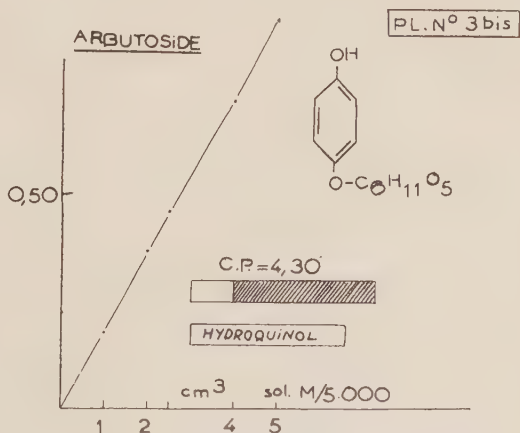
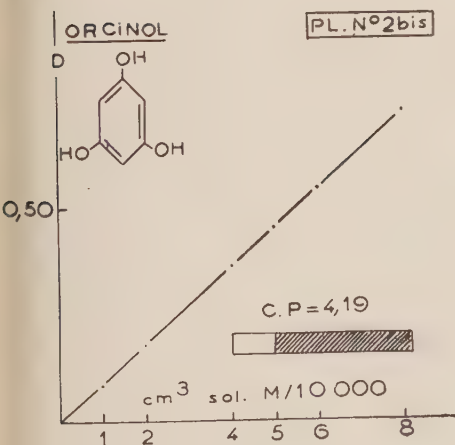


Il y a au contraire diminution dans le cas du PHLO-ROGLUCINOL (C.P. = 3,75) par rapport au RÉSORCINGL dont il dérive (C.P. = 4,75).

3° Les modifications apportées par l'éthérification d'un des -OH phénoliques dépendent à la fois de l'isomérisie et de la molécule éthérifiante.

Dans le cas du GAIACOL (molécule éthérifiante : le méthanol) il y a diminution de l'activité (C.P. = 4,17) par rapport au PYROCATÉCHOL (C.P. = 5,80) dont il dérive. Cependant, le gaiacol, qui possède un seul -OH libre, reste encore plus actif que le phénol.

Dans le cas de l'ARBUTOSIDE (molécule éthérifiante : le glucose) il y a légère augmentation (C.P. = 4,30) par rapport à l'HYDROQUINOL (C.P. = 3,58) dont il dérive.



COMPOSES PHENOLIQUES

A SUBSTITUTIONS ALKYLQUES

Dans ce groupe qui comprend les phénols à substitutions alkylques sur le noyau nous avons étudié :

- les crésols (ortho, méta et para),
- le xylénol 1-2-4,
- le thymol,
- l'eugénol,
- l'orcénol.

CRÉSOLS (P.M. 108,1)

Les trois crésols étudiés (ortho, méta et para) sont des produits purs R.P. Ces trois corps se trouvant être, à la livraison, légèrement rosés, nous les avons purifiés par distillation fractionnée.

ORTHO-CRÉSOL

L'ortho-crésol se présente sous forme de cristaux incolores.

A. - *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.*

Cette courbe est du type phénol.

B. --- *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5,000	1	2	3	4	5	7
D	0,14	0,27	0,41	0,54	0,67	0,93

Cette courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 50, la concentration est M/13,500.

Le coefficient phénol est 3,14.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,6 μ g par cm³.

MÉTA-CRÉSOL

Le méta-crésol se présente sous forme d'un liquide incolore.

A. --- *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.*

Cette courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5.000	2	4	6	8
D	0,20	0,375	0,52	0,655

Cette courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/8.770.

Le coefficient phénol est 2,04.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 2,26 µg par cm³.

PARA-CRÉSOL

Le para-crésol se présente sous forme de cristaux incolores.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5.000	2	3	4	6
D	0,305	0,445	0,60	0,88

Cette courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est de M/14.950.

Le coefficient phénol est 3,48.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,45 µg par cm³.

XYLÉNOL 1-2-4 (P.M. = 122)

Nous avons utilisé un produit pur prolabo cristallisé.

La solution-mère M/100 est préparée ainsi :

(Xylénol 1-2-4	0,244 g
(Alcool à 95°	2 cm ³
(NaOH N	2 cm ³
(Eau distillée	qs 200 cm ³

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5.000	2	4	6	8
D	0,205	0,41	0,61	0,80

La loi de Beer-Lambert est pratiquement suivie.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/10,100$.

Le coefficient phénol est 2,35.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de $2,32 \mu\text{g}$ par cm^3 .

THYMOL (P.M. = 150,2)

La solution-mère $M/100$ est préparée ainsi :

(Thymol	0,300 g
(NaOH N	2 cm^3
(Eau distillée	qs 200 cm^3

A. — *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm^3 de la solution

$M/5,000$	2	4	6	8
-----------	---	---	---	---

D	0,24	0,18	0,72	0,94
---	------	------	------	------

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/12,050$.

Le coefficient phénol est 2,80.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de $2,55 \mu\text{g}$ par cm^3 .

EUGÉNOL

Ether méthylique de l'allylpyrocatechine (P.M. = 164,15)

La solution-mère $M/100$ est préparée ainsi :

(Eugénol	0,328 g
(Alcool à 95°	2 cm^3
(NaOH N	2 cm^3
(Eau distillée	qs 100 cm^3

A. — *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm^3 de la solution

$M/5,000$	1	2	3	4	6
-----------	---	---	---	---	---

D	0,18	0,34	0,50	0,64	0,89
---	------	------	------	------	------

La loi de Beer-Lambert n'est pas suivie.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/16,700$.

Le coefficient phénol est 3,87.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,96 μg par cm^3 .

ORCINOL (P.M. = 142,118)

Le corps utilisé est un produit pur prolabo qui se présente sous forme de petits prismes incolores.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm^3 de la solution

M/10.000	1	2	4	5	6	8
D	0,085	0,18	0,36	0,45	0,54	0,72

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M /18.020.

Le coefficient phénol est 4,19.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,57 μg par cm^3 .

CONCLUSIONS GENERALES :

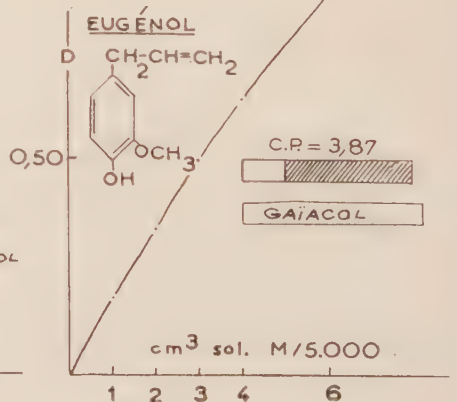
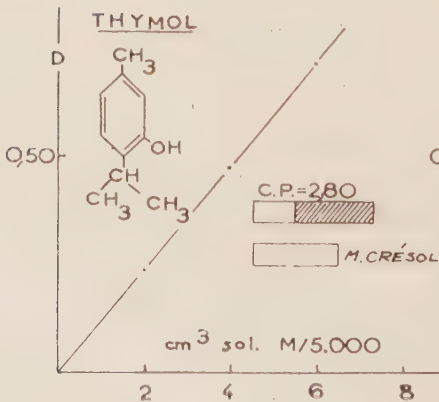
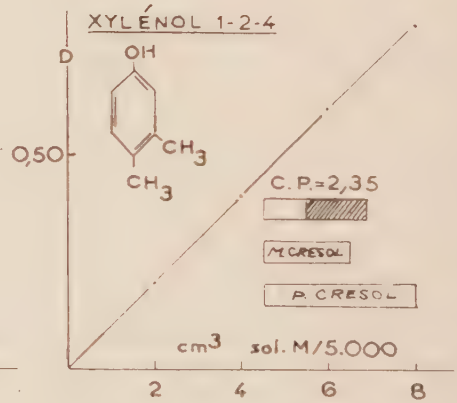
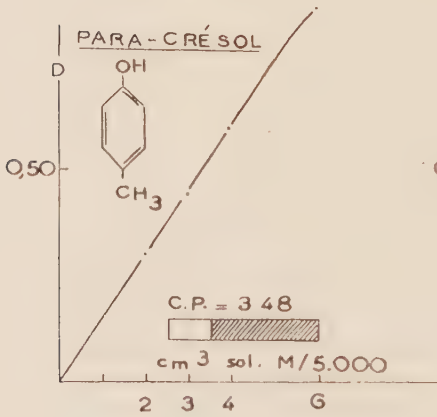
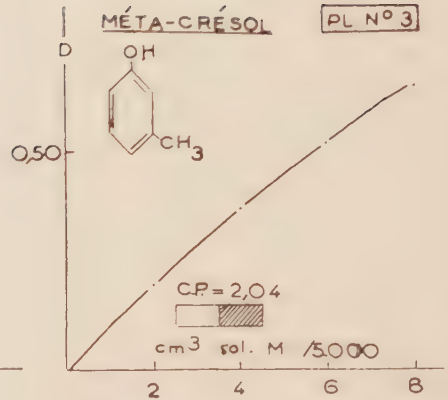
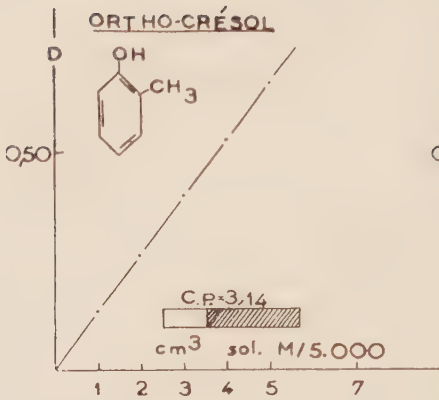
1^o Cas d'un monophénol

Pour tous les corps par nous étudiés, les substitutions alkylques accroissent d'une manière notable l'activité de la fonction phénol.

L'isomérisie joue un rôle important. Dans le cas d'une seule substitution méthylque, les positions ortho et para sont les plus favorables (O-CRESOL C.P. = 5,14 et P-CRESOL C.P. = 5,48) par rapport à la position méta (M-CRESOL C.P. = 2,04).

Dans le cas du XYLÉNOL 1-2-4, il y a deux substituants méthyle un en méta, un en para. Le coefficient phénol du Xylénol 1-2-4 est situé entre celui du méta et du para crésol.

Dans le cas plus complexe du THYMOL, la substitution isopropyle en ortho renforce encore l'influence de



la substitution méthyle en méta (C.P. = 2,74, alors que le C.P. du métacrésol est = 2,04).

2° Cas d'un polyphénol

Notre expérimentation n'a porté que sur un seul corps, l'ORCINOL, dérivé de substitution du résorcinol en position méta. Il y a dans ce cas une légère diminution d'activité. Nous avons déjà vu (PHLOROGLUCINOL) que la substitution en méta entravait l'activité du métiadi-phénol.

3° Cas de l'eugénol

Par rapport au gaiacol dont il dérive par adjonction d'un radical allylique, nous constatons une légère diminution d'activité.

Pour conclure, nous dirons que dans le cas des monophénols il y a augmentation considérable de la réactivité de l'-OH phénolique ; pour des corps plus complexes (orcinol, eugénol), il y a une baisse d'activité, mais celle-ci n'est que légère.

AMINO - PHENOLS

L'étude des amino-phénols a été précédée de celle de l'aniline, ce dérivé ayant une action (faible il est vrai) sur le réactif de WAVELET.

ANILINE (P.M. = 93,064)

Nous avons utilisé un corps pur pour analyses, fraîchement purifié par distillation fractionnée.

Les essais ont été effectués sur la solution M 100.

A. Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.

On obtient une coloration bleu-vert.

L'étude de la coloration a été réalisée à la dilution de 4 cm³ de la solution M/100.

λ in m_μ	410	450	485	530	550	570	600	650	700
D	0.30	0.255	0.19	0.185	0.255	0.295	0.33	0.325	0.395

Nous constatons que la courbe n'est pas superposable à celle du phénol : les valeurs sont plus élevées pour les 450, 570 et 410 m μ .

Ces divergences s'expliquent par la formation de corps colorés résultant de l'oxydation de l'aniline, couleur venant se surajouter à la coloration bleue habituelle.

B. - Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.

cm³ de la solution

M/100	1	2	4	6	8
D	0.125	0.23	0.395	0.56	0.72

La loi de Beer-Lambert est suivie à partir de $D = 0,23$.

Pour $D = 0,50$, la concentration est M. 188.

Le coefficient phénol est 0,044.

C. - Limite de sensibilité de la réaction.

Elle est de $69,7 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

L'ANILINE possède une certaine activité réductrice qui ne représente cependant que les 4 centièmes de celle du phénol.

AMINO-PHÉNOLS (P.M. = 109,15)

Nous n'avons pu nous procurer que les isomères ortho et méta.

ORTHO-AMINO-PHÉNOL.

Le produit pur pour analyses, altérable par oxydation, a été repurifié extemporanément par dissolution dans l'alcool à 95° bouillant, décoloration au charbon, puis cristallisation par refroidissement suivi d'essorage et de dessiccation sous vide sulfurique.

L'ortho-amino-phénol obtenu se présente sous forme de gros cristaux, en tablettes, incolores.

A. — Détermination de l'absorption en f (λ).

On obtient une coloration bleu-vert.

L'étude de la coloration a été réalisée à la dilution de 4 cm³ de la solution M/10.000.

λ en m μ	410	450	485	530	550	570	600	650	700
D	0,345	0,28	0,23	0 236	0,30	0,35	0,38	0,375	0,455

Nous constatons que cette courbe s'écarte légèrement de la courbe type phénol : on note une baisse d'absorption à λ = 570 m μ . Ici aussi il y a formation de corps colorés venant se surajouter à la coloration bleue habituelle.

B. — Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.

cm ³ de la solution	M/10.000	2	4	5	6	8
D		0,23	0,455	0,575	0,68	0,88

La courbe ne suit la loi de Beer-Lambert que jusque vers D = 0,70.

Pour D = 0,50, la concentration est M/23.000.

Le coefficient phénol est 5,35.

C. — Limite de sensibilité de la réaction.

Elle est de 0,92 μ g/cm³.

MÉTA-AMINO-PHÉNOL.

Le produit que nous avons pu nous procurer ne présentant pas des caractères de pureté suffisante, nous l'avons purifié par dissolution dans l'eau bouillante, décoloration au charbon, filtration et cristallisation à froid. L'ensemble des opérations est répété jusqu'à obtention d'un produit incolore.

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/10.000

2

4

5

6

8

D

0,225

0,45

0,55

0,65

0,85

La courbe ne s'écarte que très légèrement de la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 22.480.

Le coefficient phénol est 5,22.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 0,98 μ g/cm³.

CONCLUSIONS :

1° Seule, la fonction amine réagit faiblement sur le réactif de WAVELET.

ANILINE

C.P. = 0,04.

2° Par contre, associée à la fonction phénol, elle exerce une action potentialisatrice considérable.

ORTHO-AMINO-PHÉNOL

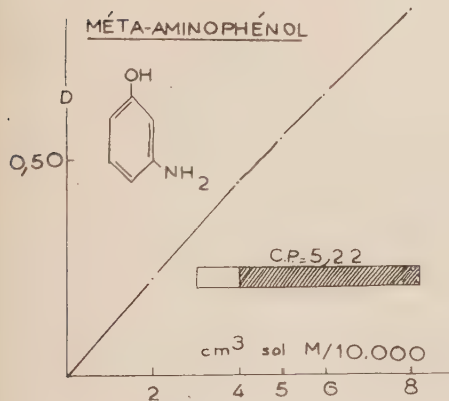
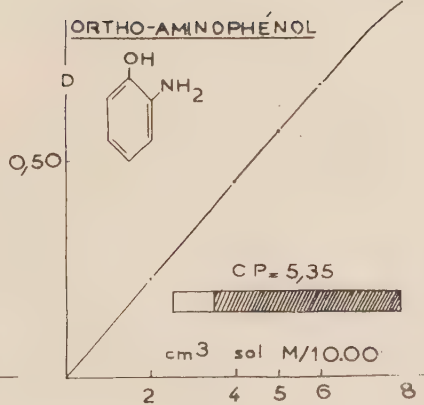
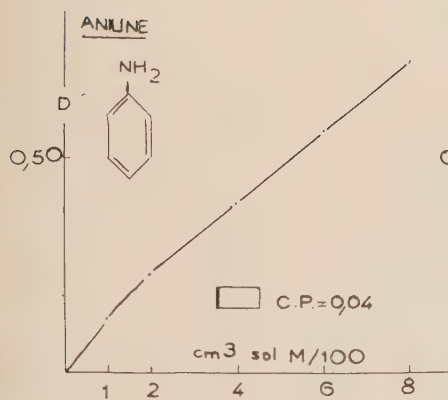
C.P. = 5,55.

MÉTA-AMINO-PHÉNOL

C.P. = 5,22.

3° La position ortho se montre légèrement plus favorable que la position méta.

PL N°4



COMPOSES PHENOLIQUES

A SUBSTITUANTS HALOGENES

Dans ce groupe nos investigations ont porté sur :

- orthochlorophénol,
- parachlorophénol,
- tribromophénol.

Dans un chapitre ultérieur (« Phénols à substituants complexes »), nous aurons l'occasion d'étudier d'autres composés à substituants halogénés.

ORTHOCHLOROPHÉNOL (P.M. = 128,6)

Nous avons utilisé un produit pur prolabo cristallisé.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ)*.

Cette courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/500	2	4	5	6	8
D	0,27	0,43	0,50	0,56	0,67

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M-1.000.

Le coefficient phénol est 0,232.

C. - *Limite de sensibilité :*

Elle est de 16 μ g par cm³.

PARACHLOROPHÉNOL (P.M. = 128,6)

Nous avons utilisé un produit pur prolabo cristallisé.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/1.000	2	3	4	6	8
D	0,32	0,45	0,55	0,77	0,88

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/2.860.

Le coefficient phénol est 0,665.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 8,35 µg/cm³.

TRIBROMOPHÉNOL (P.M. 330.8)

Nous l'avons préparé nous-mêmes de la manière suivante :

On fait agir une solution contenant 25 gr. de brome dissout dans 750 cm³ d'eau sur une solution contenant 5 gr. de phénol dans 250 cm³ d'eau. Il se forme un abondant précipité floconneux. On l'essore et lave à l'eau distillée.

Pour le purifier, on le traite par 100 cm³ d'alcool absolu à chaud. On filtre la solution alcoolique d'où on précipite le tribromophénol par un grand excès d'eau. On l'essore à nouveau, lave abondamment, puis sèche à basse température. On obtient une poudre jaunâtre, microcristalline.

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

(Tribromophénol	0,331 g.
(NaOH N	1 cm ³
(Eau distillée	qs 100 cm ³

L'addition des réactifs à 8 cm³ de la solution M/100 est caractérisée par 1°) la précipitation massive du tribromophénol dans le premier temps de la réaction (addition du réactif de WAVELET) ; 2°) le développement d'une coloration bleue très faible, par addition de l'ammoniaque. Il faut noter que cette coloration s'accompagne d'un précipité de couleur brune, rendant inutile toute détermination photométrique.

Il est possible d'interpréter cette précipitation comme un produit de la réaction entre le réactif de WAVELET et le tribromophénol. En effet, nous avons réalisé l'essai suivant :

(Tribromophénol M/100	10 cm ³
(NO ₃ H officinal	1 goutte
(NH ₄ OH officinal	1 cm ³

Le tribromophénol est bien précipité par NO₃H de la même manière que le réactif de WAVELET (qui, rappelons-le, est en milieu nitrique) ; mais il se dissout entièrement dans NH₄OH et le milieu redevient parfaitement limpide.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES :

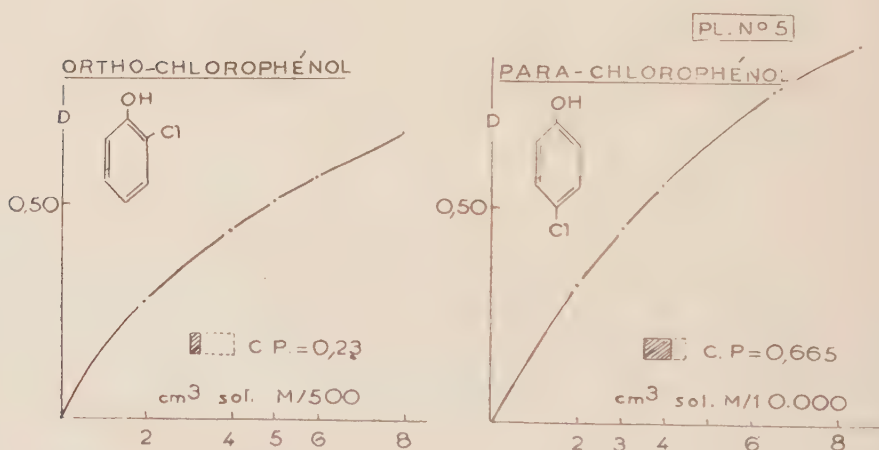
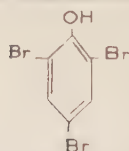
Les substituants halogénés se révèlent être de très nets inhibiteurs de l'activité phénolique. Quantitativement cette action varie bien entendu selon la place et le nombre des substituants.

En para, le chlore est moins actif qu'en ortho :

Orthochlorophénol $C.P. = 0,252$.

Parachlorophénol $C.P. = 0,665$.

L'action inhibitrice des trois atomes de brome est intense (TRIAROMOPHÉNOL : $C.P. < 0,05$), mais n'est pas totale.

TRIAROMOPHÉNOL

$C.P. < 0,03$

COMPOSES PHENOLIQUES

A SUBSTITUANTS NITRES

Dans ce groupe nos investigations ont porté sur :

- l'orthonitrophénol,
- le paranitrophénol,
- le dérivé mononitré du salicylate de méthyle,
- le 2, 4, 6 trinitrophénol (acide picrique).

L'orthonitrophénol, le paranitrophénol et l'acide picrique utilisés sont des produits « pur prolabo ».

Nous avons préparé le dérivé mononitré du salicylate de méthyle par action de l'acide nitrique fumant sur le salicylate de méthyle. Le dérivé nitré formé est traité par NaOH à 10 p. 100 qui le dissout. Après filtration, on traite la solution par C₁H dilué. Le précipité obtenu est essoré, lavé, puis recristallisé dans l'eau bouillante. Les cristaux obtenus par refroidissement sont essorés, lavés, puis séchés sous vide sulfurique.

Pour les 4 phénols nitrés, nous avons préparé des solutions M/100. L'expérience suivante a été pratiquée :

Dans le tube de l'essai on mesure :

(Solution de phénol M/100	8 cm ³
(Réactif de WAVELET	1 cm ³
(Ammoniaque (goutte à goutte)	1 cm ³

et dans le tube témoin :

(Solution de phénol M/100	8 cm ³
(Eau distillée	1 cm ³
(Ammoniaque	1 cm ³

Cette dernière solution nous sert à tarer l'appareil à la division 100. On évite ainsi l'action perturbatrice due à la coloration intense du dérivé nitré. On note la différence de lecture entre les deux tubes. Le résultat est exprimé en densités optiques.

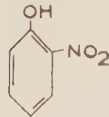
<i>Phénol :</i>	<i>D :</i>
orthonitrophénol	0
paranitrophénol	0,03
dérivé mononitré du salicylate de méthyle	0
acide picrique	11

CONCLUSIONS :

La fonction nitrée inhibe très fortement l'activité de l'-OH phénolique. Le groupement -NO_2 , placé en ortho, fait disparaître en totalité l'activité du phénol.

Toutefois, ce pouvoir inhibiteur faiblit légèrement lorsque l'on a un seul -NO_2 en para: l'activité du paranitrophénol, pour être très faible, n'est pas nulle pour autant.

ORTHO-NITRO
PHÉNOL



C. P = 0

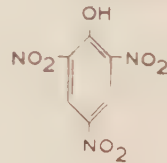
PARA-NITRO
PHÉNOL



C. P ≠ 0

P. N° 6

ACIDE
PICRIQUE



C. P = 0

COMPOSES PHENOLIQUES

A FONCTIONS ALDEHYDE OU CETONE

Dans ce groupe nos investigations ont porté sur :

- l'aldéhyde salicylique,
- le vanillal,
- la paraoxypropione.

ALDEHYDE SALICYLIQUE

Acide orthoxybenzoïque (P.M. = 122)

Nous avons utilisé de l'aldéhyde salicylique R.P. pour usage scientifique que nous avons purifié par distillation fractionnée sous vide.

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

(Aldéhyde salicylique	0.244 g
(Alcool à 95°	2 cm ³
(NaOH N	2 cm ³
(Eau distillée	qs 200 cm ³

La solution obtenue est jaune.

La coloration développée à l'aide du réactif de WAVELET est verte ; son intensité très faible. Pour 8 cm³ de la solution M/100, D = 0,25.

Nous n'avons donc pas poussé davantage notre expérimentation.

VANILLAL (Vanilline)

méthoxy-3-oxy-4 benzaaldéhyde (P.M. = 152,06)

La solution M/100 est préparée à partir de vanilline pure prolabo.

A. Détermination de l'absorption en f (λ) :

Cette courbe est du type phénol.

B. Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :

cm³ de la solution

M/200	1	2	4	6
D	0,27	0,40	0,64	0,87

La courbe ne suit la loi de Beer-Lambert qu'à partir de $D = 0,40$.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/715$.

Le coefficient phénol est donc : 0,166

C. *Limite de sensibilité de la réaction*

Elle est égale à $18,2 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

PARAOXYPROPIONE (Frénantol)

Paraoxypropriophénone (P.M. 150,1)

La solution $M/100$ est préparée de la manière suivante

(Paraoxypropione	0,300 g
(NaOH N	2 cm ³
(Eau distillée	qs 200 cm ³

La coloration développée est bleue ; son intensité est encore plus faible que pour l'aldéhyde salicylique.

Pour 8 cm³ de la solution $M/100$, $D = 0,05$.

Nous n'avons donc pas poussé davantage notre expérimentation.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les fonctions aldéhyde ou cétone greffées sur des chaînes latérales sont de très puissants inhibiteurs de l'activité du phénol.

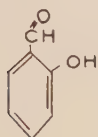
L'ALDÉHYDE SALICYLIQUE, porteur d'une fonction aldéhyde en ortho par rapport à l'-OH phénolique, ne possède qu'une très faible activité.

La VANILLINE est nettement plus active que l'aldéhyde salicylique, bien que le C.P. soit encore assez faible (C.P. = 0,166). Dans ce composé la fonction aldéhyde n'est qu'en para ; de plus celle-ci entre en conflit avec le groupement -OCH₃ en ortho qui, nous l'avons vu, se présente comme un puissant potentialisateur.

La PARAOXYPROPIONE, qui porte une fonction cétonique en para, est particulièrement peu active, encore moins que l'aldéhyde salicylique.

La fonction cétone semble donc bien plus inhibitrice que la fonction aldéhyde.

ALD. SALICYLIQUE

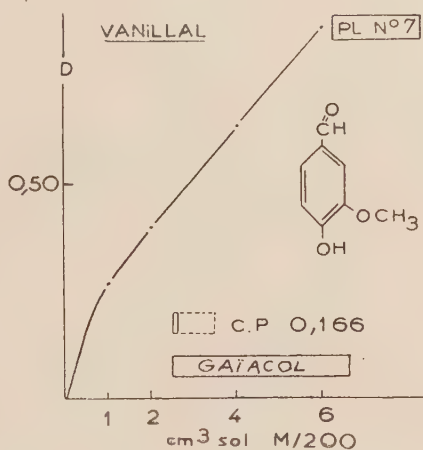


C.P. <0,03

PARAOXYPROPIONE



C.P. <0,03



COMPOSES PHENOLIQUES

A SUBSTITUANTS ACIDES

Dans ce groupe nous avons expérimenté des composés porteurs de fonctions acides : $-\text{COOH}$ et $-\text{SO}_3\text{H}$. Dans un chapitre ultérieur nous aurons l'occasion de voir des composés à substituant $-\text{AsO}_3\text{H}_2$.

A) Composés à substituant $-\text{COOH}$

1. — Monophénols :

- ACIDE SALICYLIQUE,
- SALICYLATE DE MÉTHYLE.
- PARA-AMINO-SALICYLATE de Na.
- ACIDE MÉTA-OXY-BENZOIQUE.

2. — Polyphénols.

- GENTISATE de Na.
- ACIDE GALLIQUE.

B) Composés à substituant $-\text{SO}_3\text{H}$

- SULFOGALICOL.

A) Composés à substituant $-\text{COOH}$.

I. - MONOPHÉNOLS

ACIDE SALICYLIQUE

Acide ortho-oxybenzoïque (P.M. = 138)

Nous avons utilisé un produit pur pour analyses.

Ce composé est très peu actif.

Pour 8 cm³ de la solution M. 100 D = 0,09.

Le coefficient phénol est donc inférieur à 0,03.

SALICYLATE DE MÉTHYLE (P.M. = 152,06)

Nous avons utilisé un corps purifié extemporanément par distillation fractionnée.

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

(Salicylate de méthyle	0,304 g.
(Alcool à 95°	2 cm ³

(NaOH N 2 cm³
 (Eau distillée qs 200 cm³
 Ce composé n'est guère plus actif que le précédent.

PARA-AMINO-SALICYLATE de Na (P.M. = 212,1)

Le composé utilisé se présente sous forme d'aiguilles incolores.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/100	0,50	1	2	3	5	6
D	0,15	0,24	0,40	0,51	0,69	0,755

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/345.

Le coefficient phénol est 0,082.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 63 μg/cm³.

ACIDE META-OXY-BENZOIQUE (P.M. = 138)

Nous avons utilisé un produit pur pour analyses.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/125	1	2	4	6	8
D	0,15	0,30	0,525	0,69	0,81

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/328.

Le coefficient phénol est 0,076.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 77,2 μg/cm³.

CONCLUSIONS :

Rappelons les valeurs trouvées pour la détermination des coefficients phénols :

— ACIDE SALICYLIQUE	C.P. < 0,03
— SALICYLATE DE MÉTHYLE	C.P. < 0,05
— P. AMINO-SALICYLATE de Na	C.P. = 0,08
— ACIDE M.OXY.BENZOÏQUE	C.P. = 0,076

Nous pouvons en conclure :

1° La fonction $-\text{COOH}$ est inhibitrice de l'activité phénolique ; cette action est beaucoup plus marquée en *ortho* qu'en *méta*.

2° Le groupement $-\text{COO.CH}_3$ exerce la même action.

3° Pour le p.amino.salicylate de Na, dérivé du méta-amino-phénol (C.P. = 5,22), il y a diminution considérable de l'activité sous l'influence de la substitution $-\text{COOH}$.

Mais, malgré ce, l'activité du p-amino-salicylate de Na n'en demeure pas moins supérieure à celle de l'acide salicylique, du fait de la présence du groupement potentialisateur $-\text{NH}_2$.

2. — POLYPHENOLS

GENTISATE DE Na

Dihydroxy-2-5-benzoate de Na. 2 OH₂ (P.M. = 212,1)

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/10.000	2	3	4	6
D	0,28	0,41	0,56	0,85

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/27.800.

Le coefficient phénol est 6,46.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 1,53 μg/cm³.

ACIDE GALLIQUE

(P.M. = 188,06)

L'acide gallique utilisé, a été extemporanément purifié par dissolution dans l'eau bouillante, décoloration au charbon, filtration, recristallisation à froid, essorage et séchage à l'exsiccateur sulfurique.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm3 de la solution

M/10.000

1

2

3

4

5

D

0,165

0,33

0,50

0,66

0,81

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/33.300.

Le coefficient phénol est 7,75.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 1,13 µg/cm3.

CONCLUSIONS :

1° Si nous comparons l'activité du *Gentisate* à celle de l'*hydroquinol* dont il dérive, nous constatons une notable *potentialisation*.

GENTISATE de Na

C.P. = 6,46

HYDROQUINOL

C.P. = 3,58

2°) Si nous comparons l'activité de l'*acide gallique* par rapport au *pyrogallol* dont il dérive, nous constatons une très légère augmentation d'activité.

ACIDE GALLIQUE

C.P. = 7,75

PYROGALLOL

C.P. = 7,62

B) *Composé à substituant -SO3H*

SULFOGAIACOL (Thiocol)

Gaiacolsulfonate de K (P.M. = 242,3)

A. *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/4.000

1

2

4

6

8

D

0,12

0,23

0,45

0,635

0,78

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert à partir de D = 0,25.

Pour D = 0,50, la concentration est M. 8.890.

Le coefficient phénol est 2,06.

C. *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 8,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSIONS :

Si nous comparons les C.P. du sullogaiacol et du gaiacol dont il dérive, nous constatons une baisse d'activité.

SULFOGAIACOL

C.P. = 2,06

GAIACOL

C.P. = 4,15

La substitution -SO₃H exerce donc une action inhibitrice.

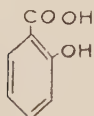
CONCLUSIONS GÉNÉRALES CONCERNANT
LES PHÉNOLS À SUBSTITUANTS ACIDES

1^o) Dans le cas des *monophénols*, l'introduction d'un groupement acide -COOH ou -SO₃H entraîne une *diminution d'activité* très importante.

Le pouvoir inhibiteur du groupement -COOH est plus efficace en ortho qu'en méta.

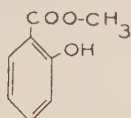
2^o) Dans le cas des *polyphénols* étudiés (gentisate, acide gallique) on note au contraire une *influence potentialisatrice* surtout marquée dans le cas du diphénol.

AC SALICYLIQUE



C. P. < 0,03

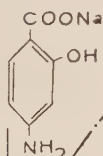
SALICYLATE de MÉTHYLE



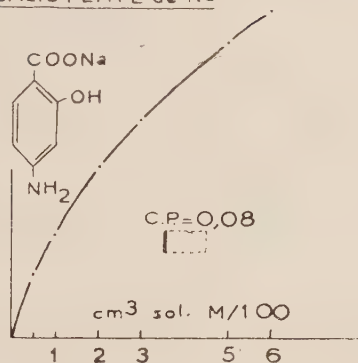
C. P. < 0,03

PARA-AMINO SALICYLATE de Na

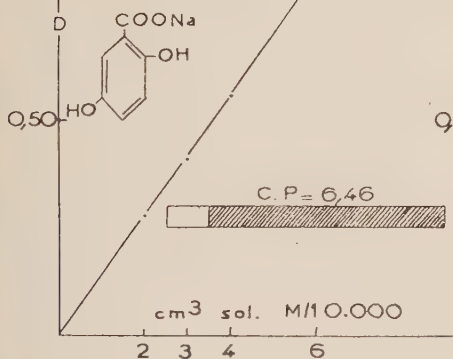
PL. N°8



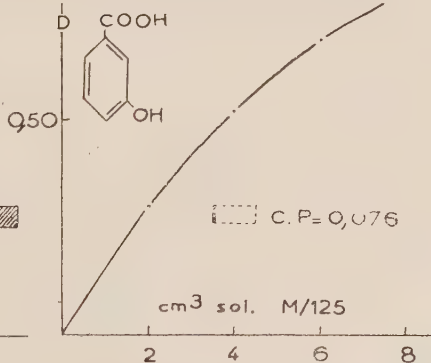
C. P. = 0,08



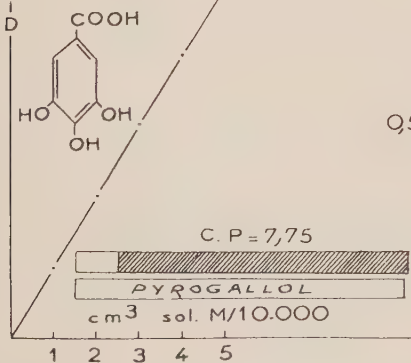
GENTISATE de Na



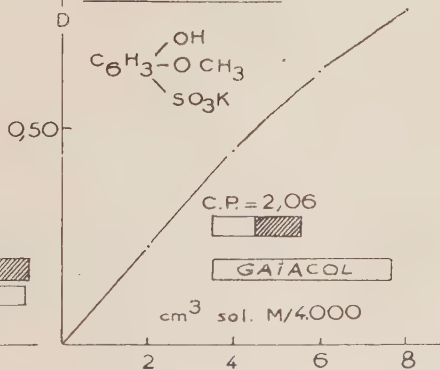
AC. MÉTA-OXY-BENZOÏQUE.



ACIDE GALLIQUE



SULFO-GAIACOL



COMPOSES PHENOLIQUES

A SUBSTITUANTS COMPLEXES

Dans ce chapitre, nous avons groupé un certain nombre de composés qu'il était difficile de classer ailleurs vu la diversité des substituants.

Nous passerons successivement en revue :

1. - *Dérivés du DISTILBENE* :

- hexanoestrol.
- diénoestrol.

2. - *TYROSINE et dérivés halogénés* :

- tyrosine.
- dibromotyrosine.
- diiodotyrosine.

3. - *Composés AMINES complexes* :

- orthoforme nouveau.
- adrénaline.

4. - *Composés ARSENICAUX organiques définis* :

- orsanine sodique.
- acétarsol sodique.
- fontarsol.

1. DERIVES DU DISTILBENE

Nous avons pu expérimenter deux dérivés du distilbène que la clinique a retenus en tant qu'oestrogènes de synthèse :

- l'hexanoestrol,
- le diénoestrol.

Remarque. - Nous avons éprouvé d'importantes difficultés pour mettre ces deux composés en solution. Ils sont tous deux particulièrement insolubles dans l'eau.

Les dérivés sodiques sont solubles mais leur solution est instable et laisse précipiter le phénol correspondant par hydrolyse, surtout sous l'influence de CO₂.

Après tâtonnement, nous sommes arrivés à maintenir ces

dérivés sodiques en solution, en tamponnant le milieu à l'aide de CO_3Na_2 .

HEXANOESTROL

Hexoestrol, Cycloestrol (P.M. = 270,4)

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

Hexanoestrol	0,270 g.
Alcool à 95°	10 cm ³
NaOH N	2 cm ³
CO_3Na_2 anhydre	0,500 g.
Eau distillée	qs 100 cm ³

La dilution définitive M/5.000 est préparée de la manière suivante :

Solution M/100	2 cm ³
CO_3Na_2 anhydre	0,500 g.
Eau distillée	qs 100 cm ³

A. *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M 5.000	1	2	4	6
D	0,235	0,41	0,73	0,99

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 19,600.

Le coefficient phénol est 4,56.

C. *Limite de sensibilité de la réaction*

Elle est de 2,16 μg cm³.

DIEÑOESTROL

Cycladiène (P.M. = 266,3)

La solution M/100 et la dilution M 5.000 sont préparées dans les mêmes conditions que pour l'hexanoestrol.

A. *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/5.000	1	2	4	6
D	0,25	0,425	0,69	0,87

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/20.000$.
Le coefficient phénol est 4,65.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction :*
Elle est de $1,6 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSIONS :

Les deux dérivés du distillène sont *particulièrement actifs*.

HEXANOESTROL	C.P. = 4,56
DIENOESTROL	C.P. = 4,65

Ils possèdent deux fonctions phénol greffées sur deux noyaux benzéniques distincts. Or les C.P. sont nettement supérieurs à 2 ; il y a donc potentialisation du fait de la présence d'une chaîne alkylque reliant les deux noyaux benzéniques. Nous ayons d'ailleurs déjà vu l'influence potentialisatrice des substituants alkylques sur l'OH phénolique.

2. - TYROSINE ET DERIVES HALOGENES

TYROSINE

p. oxy-phényl-alanine (P.M. = 181.3)

La solution $M/100$ est préparée de la manière suivante :

Tyrosine	0,362 g.
NaOH N	4 cm ³
Eau distillée	qs 200 cm ³

Il est nécessaire de chauffer pour dissoudre la tyrosine.

A. - *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$:*

La courbe est du type phénol.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

$M/5.000$	0,50	1	2	4	6	8
D	0,08	0,15	0,26	0,48	0,70	0,91

La courbe suit la loi de Beer-Lambert à partir de $D = 0,20$ environ.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/12.050$.
Le coefficient phénol est 2,80.

C. -- *Limite de sensibilité de la réaction :*Elle est de 2,35 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

DIBROMOTYROSINE (P.M. = 339,3)

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

Dibromotyrosine	0,339 g
NaOH N	2 cm ³
Eau distillée	qs 100 cm ³

A. -- *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. -- *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*cm³ de la solution

M/100	1	2	4	6
D	0,21	0,40	0,67	0,89

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/378.

Le coefficient phénol est 0,088.

C. -- *Limite de sensibilité de la réaction :*Elle est de 152 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

DIHODOTYROSINE (P.M. = 433,1)

La solution M/100 est préparée de la même manière que celle de dibromotyrosine.

A. -- *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. -- *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*cm³ de la solution

M/500	1	2	4	6
D	0,235	0,41	0,66	0,85

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/1.925.

Le coefficient phénol est 0,45.

C. -- *Limite de sensibilité de la réaction :*Elle est de 34,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSIONS :

Trois conclusions se dégagent de cette expérimentation :

1°) Bien que monophénol, la TYROSINE est très active (C.P. = 2,80). La substitution alanine placée en para exerce donc une action potentialisatrice.

2°) Les dérivés halogénés de la tyrosine sont très peu actifs, nous avons déjà vu précédemment l'influence inhibitrice des substitutions halogénées.

3°) Le pouvoir inhibiteur du brome est nettement plus intense que celui de l'iode :

DIBROMOTYROSINE	C.P.	0,088
DIIODOTYROSINE	C.P.	0,15

Le pouvoir inhibiteur semble donc bien croître avec l'électro-négativité de l'halogène.

3. COMPOSES AMINES COMPLEXES

Dans ce groupe nous avons étudié :

l'orthoforme nouveau,
l'adrénaline.

ORTHOFORME NOUVEAU

Ester méthylique de l'acide m. amino p. oxybenzoïque

(P.M. = 167,08)

Le produit utilisé n'étant pas incolore, nous l'avons purifié par dissolution dans de l'eau bouillante, décoloration au charbon, cristallisation, essorage. Nous avons répété une deuxième fois l'ensemble des opérations. Après dessiccation sous vide on obtient des aiguilles blanches.

A. Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$:

La courbe est du type phénol.

B. - Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :

cm3 de la solution

M/10.000	2	4	6	8
D	0,21	0,42	0,62	0,77

La courbe suit la loi de Beer-Lambert jusque vers $D = 0,50$ environ.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/20.800$.

Le coefficient phénol est 4,83.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 1,58 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

L'activité de ce composé est très grande et elle est due à la synergie des fonctions amine et phénol.

L'orthoforme dérive de l'ortho-amino-phénol par greffage d'un groupement $-\text{COO}-\text{CH}_3$.

Si nous comparons les coefficients phénol, nous constatons que l'introduction de la fonction acide entraîne une diminution d'activité.

ORTHO-AMINO-PHENOL	C.P. = 5,55
ORTHOFORME NOUVEAU	C.P. = 4,85

Nous avons déjà vu, dans un précédent chapitre, l'influence inhibitrice de la fonction acide organique.

ADRENALINE

φ Méthyl-amino- β 3.4 dihydroxy-phényl-éthanol (P.M. = 183,2)

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

Adrénaline (pure, conservée en	
ampoule scellée sous vide)	0,183 g.
ClH N	1 cm^3
Eau distillée	qs 100 cm^3

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La coloration, d'un bleu tirant légèrement sur le vert, ne s'écarte pas très sensiblement de la courbe du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm^3 de la solution

M/10.000	1	2	3	4	6
D	0,14	0,275	0,415	0,56	0,84

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour $D = 0,50$, la concentration est M/28.200.

Le coefficient phénol est 6,55.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction :*

Elle est de 1,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

L'ADRÉNALINE possède un C.P. très élevé, beaucoup plus élevé que celui du PYROCATÉCHOL dont elle dérive.

PYROCATÉCHOL	C.P. = 5,80
ADRÉNALINE	C.P. = 6,55

La substitution méthyl-amino-éthanol a donc une action potentialisatrice.

4. COMPOSES ARSENICAUX ORGANIQUES DEFINIS

Dans ce groupe nous avons étudié

l'orsanine sodique,
l'acétarsol sodique,
le fontarsol.

ORSANINE SODIQUE

o. hydroxy-p. acétyl-amino-phényl-arsinate de Na
(P.M. = 387,1)

Ce composé est pratiquement sans action sur le réactif de WAVELET (à la dilution de 8 cm³ de la solution M 100, D = 0,05).

ACETARSOL SODIQUE (STOVARSOL N.D.)

m. acétyl-amino-p. hydroxy-phényl-arsinate de Na
(P.M. = 387,1)

Il s'agit d'un isomère de position du précédent.

A. Détermination de l'absorption en f (λ) :

La courbe est du type phénol.

B. - Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :

cm³ de la solution

M/2.500	1	2	3	4	6	8
D	0,22	0,37	0,46	0,55	0,73	0,89

La coloration ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/7.150.

Le coefficient phénol est 1,66.

C. - Limite de sensibilité de la réaction :

Elle est de 6,20 µg/cm³.

CONCLUSIONS :

L'activité des deux isomères est très différente.

ORSANINE sodique C.P. < 0,05

ACÉTARSOL sodique C.P. = 1,66

Dans l'orsanine, l'activité de l'OH phénolique est considérablement réduite du fait de la présence en ortho d'une substitution électronégative $-\text{AsO}_3\text{HNa}$.

Dans l'acétarsol, cette même substitution n'est située qu'en para : l'OH phénolique se trouve quelque peu soustrait à son influence. De plus en ortho se trouve une substitution amide qui exerce un effet opposé à celui de la substitution $-\text{AsO}_3\text{HNa}$.

L'activité de l'acétarsol résulte de l'influence antagoniste des deux substitutions.

FONTARSOL (N. D.)

Chlorhydrate de l'hydroxy-4-amino-3-phényl-dichlorarsine
(P.M. = 290,68)

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

Fontarsol	0,290 g.
CO_3Na_2 anhydre	0,175 g.
Eau distillée	qs 100 cm ³

La présence de CO_3Na_2 permet l'hydrolyse totale du composé avec formation d'arsénone correspondante $\text{C}_6\text{H}_3\text{-As} = 0$ (1) - NH_2 (3) - OH (4) sinon la réaction ne serait que partielle.

A. - Détermination de l'absorption en f (λ) :

La courbe est du type phénol.

B. - Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :

cm³ de la solution

M/10.000	1	2	3	4	6
D	0,18	0,36	0,53	0,70	0,82

La courbe ne s'écarte que légèrement de la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/35.100.

Le coefficient phénol est 8,16.

C. - Limite de sensibilité de la réaction :

Elle est de 1,59 $\mu\text{g/cm}^3$.

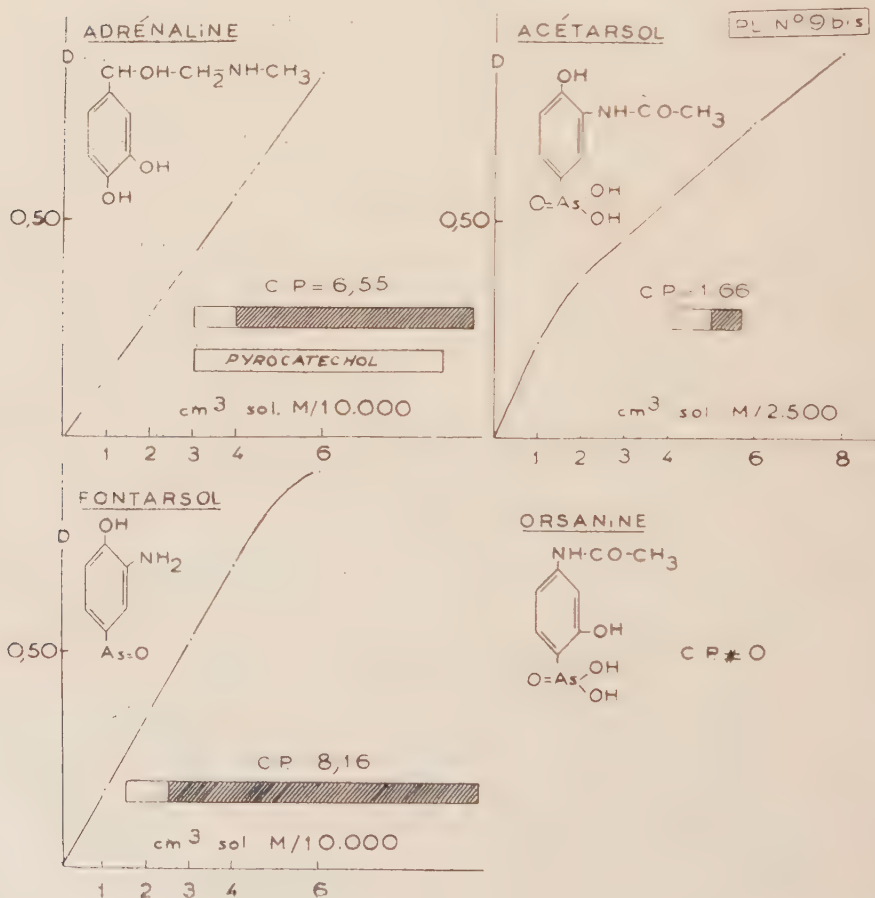
CONCLUSION :

Le fontarsol possède une activité considérable. De tous les corps étudiés dans le présent travail, c'est celui qui possède le coefficient phénol le plus élevé (8,16).

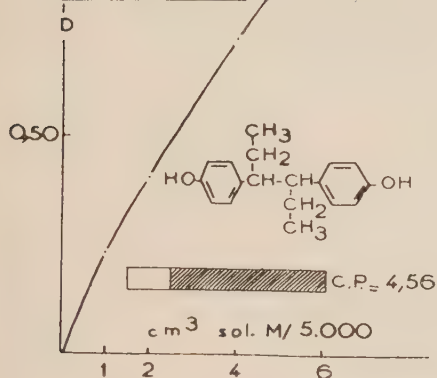
Ceci s'explique par la présence :

— d'une fonction phénol fortement potentialisée par une fonction amine en ortho.

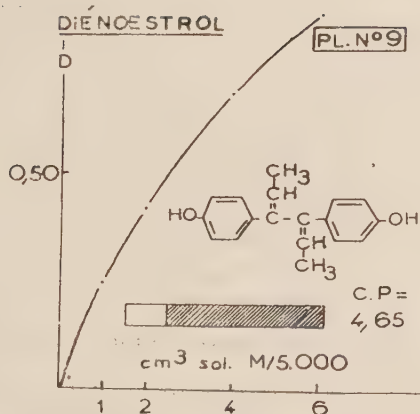
— d'un groupement As trivalent, c'est-à-dire fortement réducteur



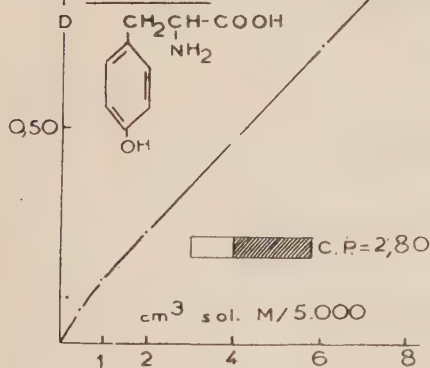
HÉXANOESTROL



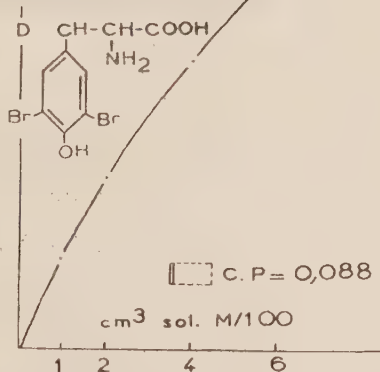
DIÉNOESTROL



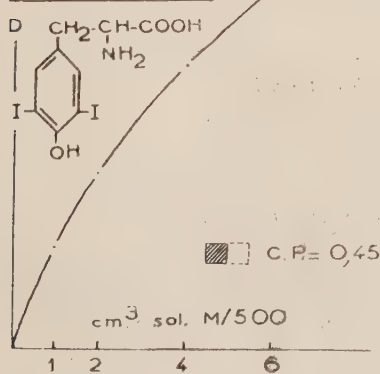
TYROSINE



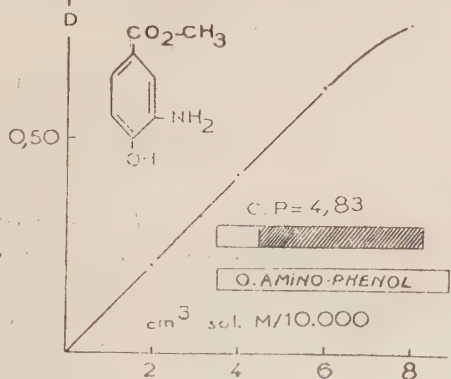
DIBROMOTYROSINE



DIODOTYROSINE



ORTHOFORME NOUVEAU



COMPOSES PHENOLIQUES DERIVES DE NOVAUX POLYCYCLIQUES

Ces composés ont été classés selon la nature des noyaux en :

1. - *Dérivés du NAPHTALENE.*
 - Naphtol α
 - Naphtol β
 - acide diméthyléthylallénolique.
2. - *Dérivés de la QUINOLEINE.*
 - ortho-oxyquinoléine.
3. - *Dérivés du PHENANTHRENE.*
 - morphine.
 - apomorphine.
 - boldine.
4. - *Dérivés de la PTERIDINE.*
 - acide folique.
5. - *Dérivés du PHENYLCHROMANE.*
 - rutoside.
 - mono-morpholyl-éthyl-rutoside.
 - leucocyanidol.
6. - *Dérivés de la COUMARINE.*
 - esculoside.
 - dicoumarol.
7. - *Dérivés de la TETRACYCLINE.*
 - oxytétracycline.
 - chlorotétracycline.

1. - DERIVES DU NAPHTALENE

L'expérimentation a porté d'abord sur deux corps simples: les naphtols α et β . Nous avons pu aussi étudier un dérivé du naphtol β , l'acide diméthyléthylallénolique dont l'ester méthyl-

lique est utilisé en thérapeutique sous le nom de NOVESTRINE (N.D.) comme oestrogène de synthèse.

NAPHTOL α (P.M. = 144,2)

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

Naphtol φ	0,288 g
NaOH N	2 cm ³
Eau distillée	qs 200 cm ³

A. -- *Détermination de l'absorption en f (λ) :*

La courbe est du type phénol.

B. -- *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration :*

cm³ de la solution

M/10.000	1	2	4	6	8
D	0,10	0,21	0,43	0,64	0,84

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/21.000.

Le coefficient phénol est 4,88.

C. -- *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,44 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

NAPHTOL β (P.M. = 144,2)

La solution M/100 est préparée dans les mêmes conditions que pour le naphtol α .

A. -- *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. -- *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/10.000	1	2	4	6	8
D	0,065	0,14	0,28	0,42	0,57

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/14.000.

Le coefficient phénol est 3,26.

C. -- *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 2,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

ACIDE DIMÉTHYL-ÉTHYL-ALLÉNOLIQUE (P.M. = 272)

Cet acide se présente sous forme d'une poudre blanche micro-cristalline.

La solution mère M/100 est préparée de la manière suivante :

Acide diméthyl-éthyl-allénolique	0,272 g
NaOH N	1 cm ³
Eau distillée	qs 100 cm ³

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M 10.000

2

4

5

6

8

D

0,145

0,30

0,37

0,445

0,595

Cette courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 14.900.

Le coefficient phénol est 3,46.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 3,64 μ g/cm³.

CONCLUSIONS :

Il ressort de cette expérimentation trois conclusions :

1^o) La fonction phénol portée sur le noyau naphthalénique possède une activité considérablement plus élevée que celle du phénol ordinaire.

NAPHTOL α

C.P. = 4,88

NAPHTOL β

C.P. = 5,26

ACIDE DIMETHYL-ÉTHYL-ALLÉNOIQUE C.P. = 5,46

2^o) L'isomérisie joue un grand rôle puisque le naphthol β et son dérivé l'acide diméthyl-éthyl allénolique sont nettement moins actifs que le naphthol α .

3^o) Par rapport au naphthol β la substitution alkylique de l'acide diméthyl-éthyl-allénolique joue un très léger rôle potentialisateur.

2. — DÉRIVÉ DE LA QUINOLÉINE

ORTHO-OXYQUINOLÉINE P.M. = 145

Nous avons utilisé un produit pur pour analyses. La solution M.100 est préparée de la manière suivante :

(Ortho-oxyquinoléine	25°	0,290 g
(NaOH N		2 cm ³
(Eau distillée	qs	200 cm ³

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/10.000	2	4	5	6	8
D	0,20	0,385	0,49	0,59	0,775

Cette courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/19.450.

Le coefficient phénol est 4,52.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,59 μ g/cm³.

CONCLUSION :

Le pouvoir réducteur de l'ORTHO-OXYQUINOLÉINE est intense ; il est voisin de celui du naphthol α .

3. — DÉRIVÉS DU PHÉNANTHRENE

Dans ce groupe nous avons étudié un monophénol : la morphine et deux diphéols : l'apomorphine et la boldine, tous deux dérivés du noyau aporphine.

MORPHINE (P.M. = 303,3)

BIBLIOGRAPHIE :

SANCHEZ [14] a étudié le premier l'action du réactif de WAVELET sur la morphine :

« 1° - La morphine et ses sels donnent un précipité abondant avec le réactif de WAVELET, précipité qui se dissout dans l'ammoniaque. La solution obtenue acquiert une coloration indigo ;

« 2° - Cette coloration est directement et rigoureusement proportionnelle à la quantité de morphine de l'essai ;

« 3° - La réaction chromatique est due aux propriétés réductrices de l'oxhydrile phénolique libre que possède la morphine ; pour la même raison, elle n'est

pas produite par la codeine, la dionine, l'héroïne et la péronine ».

Nous avons effectué les mêmes essais ; les résultats concordent avec ceux de SANCHEZ.

Dans le protocole établi par SANCHEZ, le dosage colorimétrique était pratiqué à l'aide d'une gamme étalon préparée extemporanément.

Nous avons repris ce travail en étudiant la réaction chromatique à l'aide des tests appliqués aux autres phénomènes.

La solution mère M/100 est préparée à partir de morphine base pure cristallisée avec une molécule d'eau.

(Morphine	0,303 g
(NaOH N	1 cm ³
(Eau distillée	qs 100 cm ³

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M, 10.000	2	4	6	8
D	0,22	0,43	0,64	0,84

Cette courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 21.300.

Le coefficient phénol est donc 4,95.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 2,73 µg/cm³ (en morphine base).

APOMORPHINE (P.M. = 312,8)

BIBLIOGRAPHIE :

A notre connaissance, le pouvoir réducteur de l'apomorphine n'a pas été essayé vis-à-vis de réactifs phosphomolybdiques. Il y a lieu de signaler toutefois la coloration fournie par l'action du réactif arsénotungstique sur cet alcaloïde [12].

Nous avons utilisé du chlorhydrate d'apomorphine, sel cristallisé avec une demi-molécule d'eau, de fabrication récente et conservé à l'abri de l'air et de la lumière.

Résultats obtenus.

Ils sont en tous points superposables à ceux obtenus avec la morphine aux erreurs d'expérience près.

Le coefficient phénol est donc 4,95.

Seule la limite de sensibilité est légèrement différente puisque cette valeur est calculée en fonction du poids moléculaire.

Elle est de $2,4 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

BOLDINE (P.M. = 327,2)

Nous avons utilisé une boldine pure cristallisée de fabrication récente.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm^3 de la solution

M/10.000	2	4	6	8
D	0,225	0,46	0,68	0,89

Cette courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/22.700.

Le coefficient phénol est 5,28.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de $2,78 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSIONS :

1°) *Les trois dérivés du phénanthrène étudiés sont très actifs :*

- MORPHINE et APOMORPHINE (C.P. = 4,95)
- BOLDINE (C.P. = 5,28)

2°) L'activité est surtout le fait du noyau, le nombre de fonctions -OH ayant un rôle secondaire ; c'est ainsi que l'apomorphine (diphénol) n'est pas plus active que la morphine (monophénol) et que la boldine (diphénol) n'est que légèrement plus active que la morphine.

4. DERIVÉ DE LA PTERIDINE

ACIDE FOLIQUE

Acide ptéroyl-glutamique (P.M. = 441,40)

C'est une poudre jaune orangée à partir de laquelle on prépare une solution M/100.

Acide folique	0,441 g
NaOH N	3 cm ³
Eau distillée	qs 100 cm ³

Cette solution est fortement colorée en jaune. Par addition du réactif de WAVELET, il se forme un précipité géliforme qui d'ailleurs se redissout immédiatement lorsqu'on ajoute l'ammoniaque.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La coloration développée a un aspect vert franc : à la coloration bleue du réactif réduit se surajoute en effet la coloration jaune de la solution d'acide folique. L'acide folique à la concentration M/100 possède une absorption qui est faible pour toutes les longueurs d'onde sauf pour $\lambda = 410 \text{ m}\mu$ où D a une valeur importante.

En effet, l'essai suivant a été pratiqué :

(Acide folique M/100	6 cm ³
(Eau distillée	2 cm ³
(Ammoniaque	1 cm ³

à $\lambda = 410 \text{ m}\mu$, D = 0,23.

La détermination de la réaction colorée après addition du réactif de WAVELET a été faite également à la dilution de 6 cm³ d'acide folique M 100.

Voici les valeurs trouvées :

λ en $\text{m}\mu$	410	450	485	530	550	570	600	650	700
D	0,61	0,325	0,25	0,28	0,36	0,38	0,415	0,40	0,165

Dans l'ensemble, la coloration répond à celle du type phénol sauf à $\lambda = 410 \text{ m}\mu$ où nous enregistrons une valeur beaucoup plus élevée qu'à la normale ; c'est précisément la longueur d'onde pour laquelle l'acide folique possède une absorption notable.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

Il s'agit de valeurs moyennes résultant de plusieurs essais, cm³ de la solution

M.100	2	4	6	8
$\bar{D}$	0,15	0,31	0,47	0,65

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour $D = 0,50$, la concentration est $M/156$.

Le coefficient phénol est 0,036.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 573 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

L'ACIDE FOLIQUE malgré la présence de 2 fonctions réductrices (NH_2 et $-\text{OH}$) est très peu actif sur le réactif de WAVELET (C.P. = 0,056). Le noyau ptéridinique en est vraisemblablement responsable.

5. - DÉRIVÉS DU PHÉNYLCHROMANE

Dans ce groupe, nos investigations concernent *trois pigments flavoniques*, utilisés en thérapeutique en tant que facteurs vitaminiques P.

Il s'agit de *polyphénols*.

Rutoside	4 -OH
Monomorpholyl-éthyl-rutoside	3 -OH
Leucocyanidol	3 -OH

Les fonctions phénols sont réparties :

- sur la fraction hétérocyclique oxygénée de la molécule,
- sur le noyau benzénique greffé sur le noyau hétérocyclique.

-RUTOSIDE

Rutine (P.M. = 610,2)

Le rutoside commercial que nous avons pu nous procurer, contenant encore de petites impuretés (chlorophylle, résines, etc...) nous avons purifié cet hétéroside de la manière suivante:

Le rutoside est dissout dans de l'ammoniaque à 5%. Après filtration on précipite la rutine par SO_4H_2 dilué. Le précipité est lavé et recueilli. On le dissout alors dans de l'alcool à 10% bouillant. La solution est filtrée bouillante. Par refroidissement la rutine précipite en microcristaux qu'on essore, lave à l'eau

et sèche sous vide. On obtient une poudre jaune clair, sans odeur vireuse, anhydre.

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

(Rutoside)	0,610 g
(NaOH N)	4 cm ³
(Eau distillée)	qs 100 cm ³

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ).*

On obtient une coloration bleu-vert.

La courbe d'absorption est dans l'ensemble du type phénol, sauf pour $\lambda = 410 \text{ m}\mu$ où l'absorption est plus marquée.

La légère modification de la coloration s'explique par la formation d'un composé coloré résultant de la transformation du rutoside.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm ³ de la solution				
M/10.000	1	2	4	6
D	0,165	0,33	0,65	0,86

La courbe suit la loi de Beer-Lambert jusque vers D = 0,6.

Pour D = 0,50, la concentration est M 32.800.

Le coefficient phénol est 7,62.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 3,67 $\mu\text{g cm}^3$.

MONOMORPHOLY ÉTHYL-RUTOSIDE

Solurutine (P.M. = 723)

Il s'agit d'un dérivé hémisynthétique du rutoside, dont on bloque un des 4-OH phénoliques par le morpholyl-éthanol, ce qui rend le corps soluble dans l'eau.

A. - *Détermination de l'absorption en f (λ).*

On peut faire les mêmes remarques que pour le rutoside.

B. - *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm ³ de la solution				
M/10.000	2	4	6	8
D	0,21	0,43	0,645	0,85

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/21.280.

Le coefficient phénol est 4,95.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 6,5 $\mu\text{g/cm}^3$.

LEUCOCYANIDOL (P.M. 336,16)

Le leucocyanidol, principe actif du « RÉSIVIT » se présente sous forme d'une poudre rouge brun, soluble dans l'eau.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/10.000	2	3	4	6
D	0,30	0,46	0,615	0,85

La courbe suit la loi de Beer-Lambert jusqu'à D = 0,60.

Pour D = 0,50, la concentration est M/30.000.

Le coefficient phénol est 7,04.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 2,18 μ g/cm³.

CONCLUSIONS :

Les trois pigments flavoniques étudiés sont très actifs.

RUTOSIDE C.P. = 7,62

MONOMORPHOLYL-

ÉTHYL-RUTOSIDE C.P. = 4,95

LEUCOCYANIDOL C.P. = 7,04

Ceci n'a rien d'étonnant vu le nombre élevé de fonctions phénols de ces molécules.

Par rapport au rutoside, le blocage d'une des fonctions phénols dans le monomorpholyl-éthyl-rutoside amène une notable diminution de l'activité.

6. — DÉRIVÉS DE LA COUMARINE

Molécule hétérocyclique oxygénée, la coumarine fournit à thérapeutique des dérivés susceptibles d'applications très intéressantes. Parmi celles-ci, nous avons pu expérimenter un glucoside de 6-7 hydroxy-coumarine : l'*esculoside* et la 3-3' méthylène bis 4-4' dihydroxycoumarine : le *dicoumarol*.

ESCULOSIDE

Glucoside de la 6-7 hydroxycoumarine (P.M. = 340,12)

Il se présente comme une poudre blanche, peu soluble dans l'eau.

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

Esculoside	0,340 g
NaOH N	1 cm ³
Eau distillée	qs 100 cm ³

C'est une solution jaune pâle à belle fluorescence bleue.

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

On obtient la coloration bleue habituelle à laquelle s'ajoute une fluorescence bleue.

L'étude de la coloration a été réalisée à la dilution de 3 cm³ de la solution M 200.

λ en mμ	410	450	485	530	550	570	600	650	690
D	0,535	0,33	0,27	0,275	0,375	0,42	0,47	0,435	0,555

Dans l'ensemble, la coloration répond à celle du type phénol, sauf à λ = 410 mμ où nous enregistrons une valeur beaucoup plus élevée qu'à la normale : c'est précisément la longueur d'onde pour laquelle l'esculoside possède une absorption notable.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

Il s'agit de valeurs moyennes résultant de plusieurs essais. cm³ de la solution

M 200	1	2	3	4	6
D	0,22	0,38	0,535	0,65	0,83

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 715.

Le coefficient phénol est 0,166.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 68 μg/cm³.

DICOUMAROL

3-3' méthylène bis 4-4' dihydroxycoumarine (P.M. = 336,29)

Il se présente comme une poudre blanc-crème, assez dense et d'aspect grumeleux.

La solution M 100 est préparée de la manière suivante :

Dicoumarol	0,336 g.
NaOH N	2 cm ³
Eau distillée	qs 100 cm ³

Il y a lieu de noter que l'acidité du réactif fait précipiter le dicoumarol, qui se redissout lorsqu'on ajoute l'ammoniaque en même temps que la coloration se développe.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

Il s'agit de valeurs moyennes résultant de plusieurs essais.
cm³ de la solution

M/500	1	2	3	4	5
D	0,18	0,34	0,46	0,56	0,72

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M 1492.

Le coefficient phénol est 0,347.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 36,8 μ g/cm³.

CONCLUSION :

Les deux dérivés de la coumarine étudiés sont très peu actifs ; ils possèdent des coefficients inférieurs à 1.

7. DERIVES DE LA TETRACYCLINE

Deux importants antibiotiques dérivés du noyau de la tétracycline ont été étudiés :

- oxytétracycline,
- chlorotétracycline.

OXYTETRACYCLINE

(Terrafungine, Terramycine) (P.M. de la base = 461)

Nous avons préparé une solution de chlorhydrate d'oxytétracycline par salification de l'oxytétracycline par la quantité théorique de CH₃.

La solution utilisée présente une couleur jaune.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Par addition du réactif de WAVELET, il se forme un précipité qui d'ailleurs se dissout lorsqu'on ajoute l'ammoniaque.

La coloration obtenue est vert olivâtre ; à la coloration bleue habituelle vient se surajouter une coloration brun rougeâtre due aux produits de transformation de l'oxytétracycline.

L'étude de la coloration a été réalisée à la dilution de 3 cm³ de la solution M/500.

λ en m μ	410	450	485	530	550	570	600	650	750
D	0,62	0,36	0,305	0,295	0,325	0,345	0,385	0,38	0,445

La courbe s'écarte notablement de la courbe type phénol surtout entre 410 et 530 m μ .

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/500	2	3	4	6	8
D	0,265	0,44	0,565	0,78	1,00

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

L'allure de la courbe rend compte de la complexité de la coloration, résultante de la coloration bleue du réactif et de la coloration brun rouge de l'oxytétracycline oxydée.

Pour D = 0,50, la concentration est M/1,515.

Le coefficient phénol est 0,352.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 92 μ g/cm³.

CHLOROTETRACYCLINE

(Auréomycine) (P.M. du chlorhydrate = 517,16)

La solution utilisée présente une couleur jaune.

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Par addition du réactif de WAVELET, il se forme un précipité qui d'ailleurs se dissout immédiatement lorsqu'on ajoute l'ammoniaque.

L'étude de la courbe d'absorption est sensiblement identique à la courbe du type phénol sauf pour λ = 450 m μ où on note des valeurs plus élevées. Ce sont précisément à ces λ que la chlorotétracycline possède une absorption élevée.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/1.000	1	2	3	4	6
D	0,14	0,285	0,43	0,575	0,84

La courbe suit la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/2,860.

Le coefficient phénol est 0,665.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 36,2 μ g/cm³.

CONCLUSIONS :

1°) L'oxytétracycline et la chlorotétracycline, bien

que pourvues chacune de 3 fonctions phénol, sont très peu actives.

OXYTÉTRACYCLINE :

C.P. $\approx$ 0,552

CHLOROTÉTRACYCLINE

C.P. $\approx$ 0,605

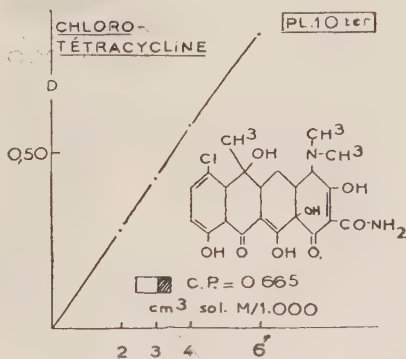
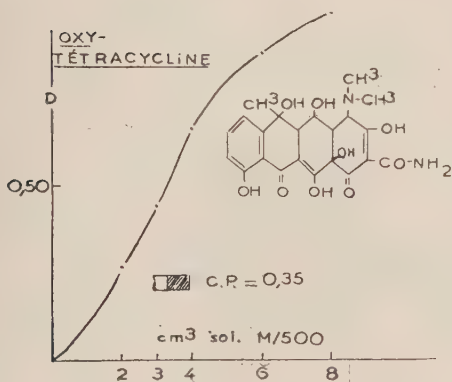
Il faut signaler dans ces molécules la présence de groupements électro-négatifs $C=O$, auxquels, à notre avis, nous devons attribuer, au moins en partie, l'action inhibitrice sur les fonctions phénol.

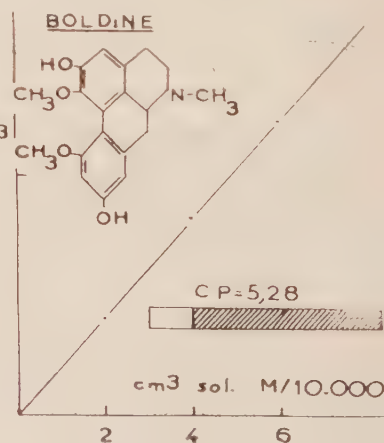
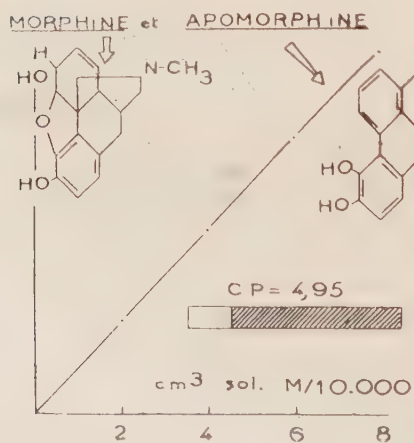
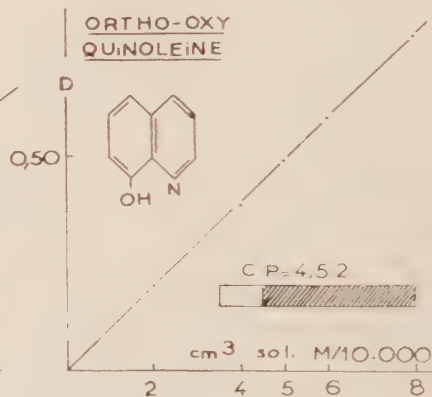
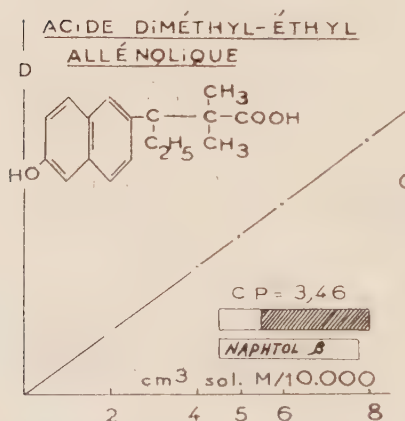
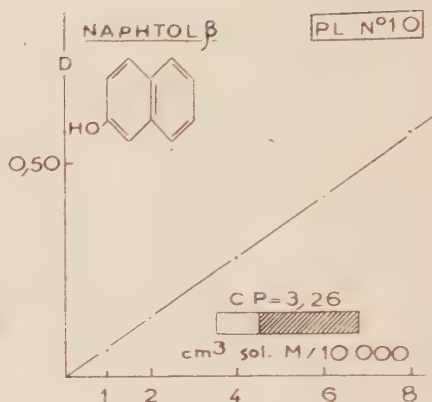
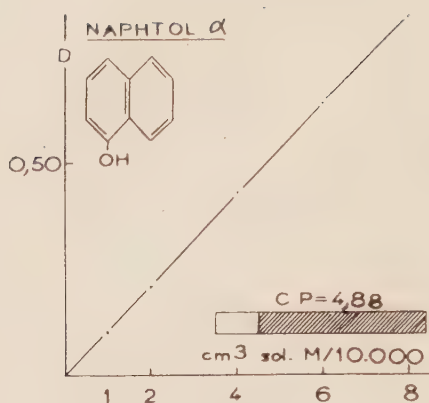
2°) L'oxytétracycline se distingue de la chlorotétracycline par une activité plus faible.

Pour la première, la coloration développée (vert olivâtre) ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

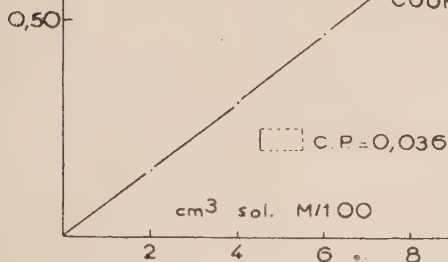
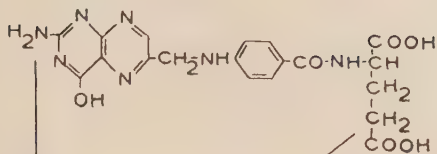
Pour la seconde, elle est vert franc et elle suit la loi de Beer-Lambert.

Il y a donc là un moyen de distinguer deux antibiotiques assez voisins l'un de l'autre.



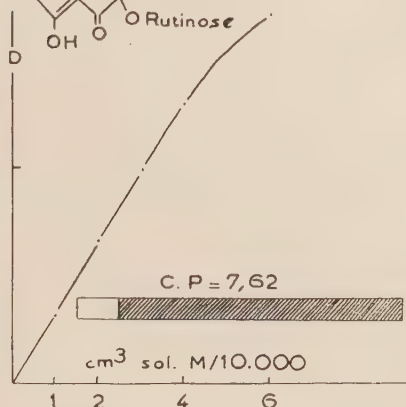
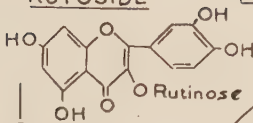


ACIDE FOLIQUE

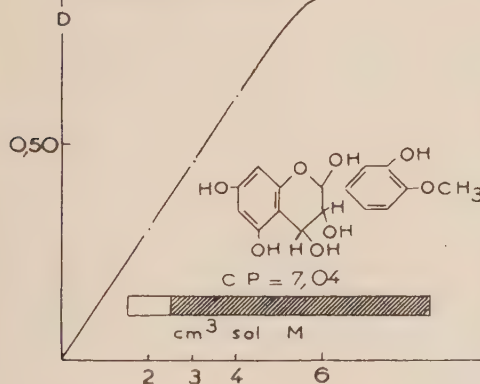
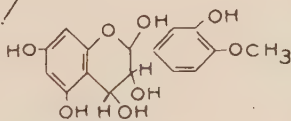


RUTOSIDE

PL. N°10 bis

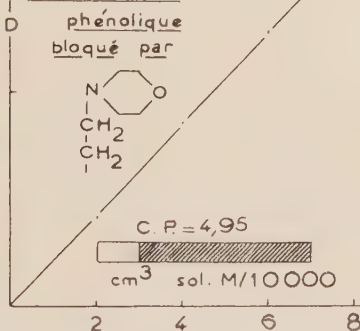
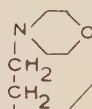


LEUCOCYANIDOL

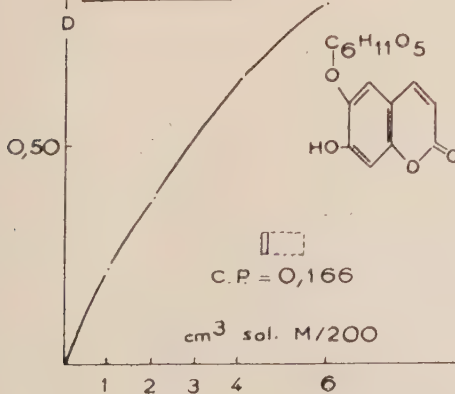
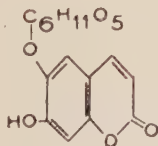


SOLURUTINE 1-OH

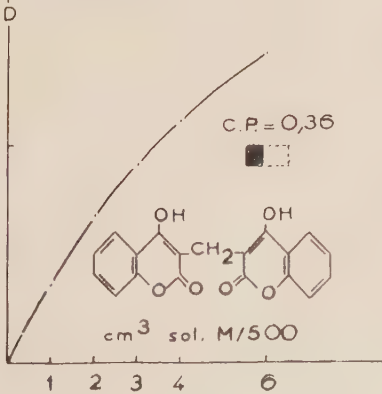
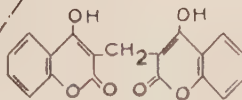
phénolique
bloqué par



ESCULOSIDE



DICOUMAROL



COMPOSÉS NON DÉFINIS ET MÉLANGES COMPLEXES

A côté des composés chimiquement définis que nous venons d'étudier, de nombreux médicaments plus complexes peuvent donner des colorations avec le réactif de WAVELET.

Il s'agit soit de mélanges de plusieurs espèces chimiques parmi lesquelles certaines sont de nature phénolique (ex. : certaines huiles essentielles), soit de composés dans lequel l'espèce chimique prédominante est souillée d'impuretés plus ou moins définies et variables selon le mode de préparation (ex. : arsphénamine).

Il est évident que pour ces composés, nous avons quelque peu modifié le protocole expérimental standard appliqué aux espèces chimiques définies ; c'est ainsi que nous avons dû abandonner la notion de coefficient phénol dont la détermination suppose la possibilité de disposer de solutions de titre moléculaire connu. La détermination de la limite de sensibilité de la réaction nous permettra toutefois de juger de l'activité du corps étudié.

Nos investigations ont porté sur les corps suivants :

I. — Composés chimiques mal définis.

- Acide tannique
- ARSENOIQUES : arsphénamine, néoarsphénamine, thioarsphénamine.

II. — Mélanges complexes.

- « principe antibiotique de l'Assa foetida » ou « ABIOTYL »
- huiles essentielles médicinales.

COMPOSES CHIMIQUES MAL DEFINIS

ACIDE TANNIQUE

Tannin pur R. P.

Le produit utilisé est de l'acide tannique prolabo ; il s'agit, d'après le fabricant, « d'un glucoside complexe dont il est impossible de donner la formule exacte développée mais qui est constitué principalement par un éther pentadigallique du glucose, de formule brute $C_{76}H_{52}O_{46}$, et d'une petite quantité d'eau ».

Nous avons préparé une solution à 1 p. 1000, titre exprimé en tannin anhydre. Par dilution nous obtenons une solution à 1 p. 50.000.

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ)*.

Cette courbe est du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm ³ de la solution					
à 1 p. 50.000	1	2	4	6	
D	0,17	0,34	0,68	0,97	

La loi de Beer-Lambert est suivie jusqu'à $D = 0,75$ environ.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est égale à 1,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSION :

Le tannin, molécule polyphénolique, possède une activité réductrice intense.

ARSENOIQUES

Notre expérimentation a porté sur les trois principaux dérivés de l'arsénobenzène retenus par la clinique : arsphénamine, néoarsphénamine, thioarsphénamine.

Il s'agit, rappelons-le, de produits de substitution de l'arsénobenzène par greffage de fonctions phénol et amine. Les deux $-\text{NH}_2$ sont libres dans l'arsphénamine ; ils sont bloqués par le formol bisulfite dans la thioarsphénamine ; un seul $-\text{NH}_2$ est bloqué par la rongalite dans la néoarsphénamine.

Produits de préparation délicate, les arsénoïques sont, on le sait, des composés mal définis, pour lesquels on a décrit des impuretés multiples (impuretés soufrées, sels minéraux, traces de solvant, etc...). Les teneurs en arsenic et en soufre peuvent varier entre des limites définies par le Codex.

ARSPHENAMINE (Arsénobenzol.)

Dichlorhydrate du dihydro-diamino-arsénobenzène

(P.M. = 474,99)

La solution mère à 1 p. 1000 est préparée ainsi :

Arsphénamine	0,250 g.
NaOH N	qs pour clarifier
Eau distillée	qs 250 cm ³

A. — Détermination de l'absorption en f (λ).

Cette courbe est du type phénol.

B. — Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.

La coloration a été étudiée à partir d'une solution à 1 p. 100.000.

Après addition du réactif de WAVELET on constate l'apparition d'une coloration verte qui vire au bleu lorsqu'on verse l'ammoniaque.

cm³ de la solution

à 1 p. 100.000	2	4	6	8
D	0,19	0,38	0,56	0,725

La courbe suit pratiquement la loi de Beer-Lambert.

C. — Limite de sensibilité de la réaction.

Elle est de 1,05 µg/cm³.

NEOARSPHENAMINE (Novarsénobenzol)

Dihydroxy-diamino-arsénobenzène-monométhylène-sulfoxylate

de Na (P.M. = 466,1)

A. — Détermination de l'absorption en f (λ).

Cette courbe est du type phénol.

B. — Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.

La coloration a été étudiée à partir d'une solution à 1 p. 50.000.

Après addition du réactif de WAVELET on constate l'apparition d'une coloration verte qui vire au bleu lorsqu'on verse l'ammoniaque.

cm3 de la solution

0,000 0,005 0,010 0,020 0,040 0,060 0,080	2	4	6	8
D	0,235	0,445	0,655	0,85

La courbe ne suit pas la loi de Beer-Lambert.

C. - *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

THIOARSPHENAMINE (Sulfarsénobenzol)

Dihydroxy-diamino-arsénobenzène-diméthylène-sulfite de Na

(P.M. = 598,2)

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Cette courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

La coloration a été étudiée à partir d'une solution à 1 p. 50.000.

Après addition du réactif de WAVELET on constate l'apparition d'une coloration verte qui vire au bleu lorsqu'on verse l'ammoniaque.

cm3 de la solution

à 1 p. 50.000	2	4	6	8
D	0,20	0,395	0,59	0,755

La courbe suit la loi de Beer-Lambert jusqu'à D = 0,60 environ.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

CONCLUSIONS :

Rappelons les valeurs trouvées pour les limites de sensibilité :

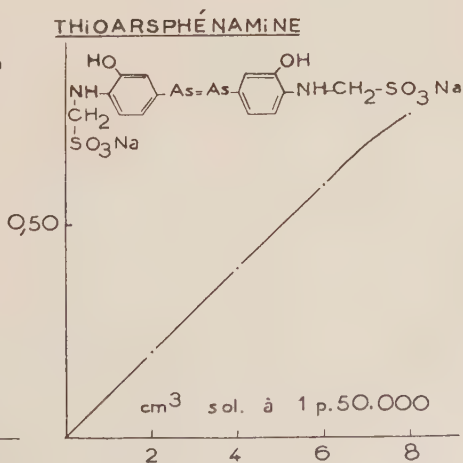
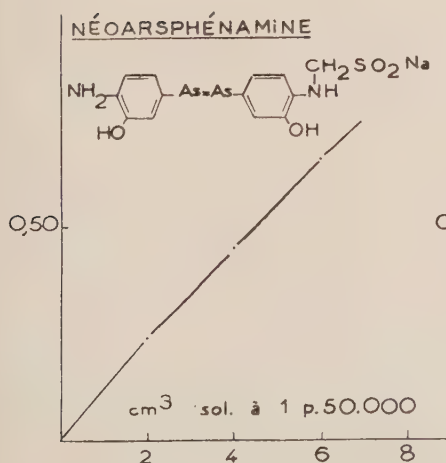
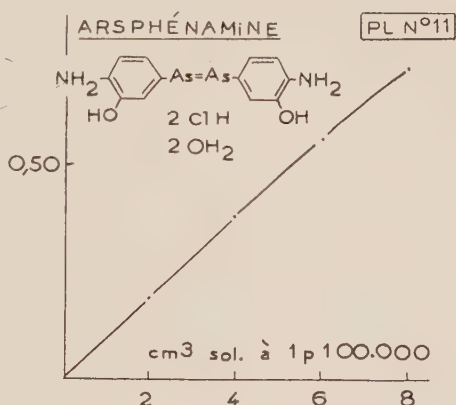
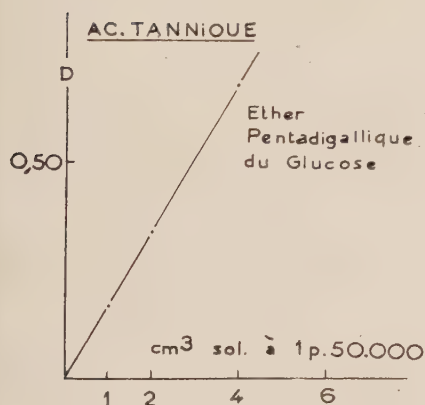
Arsphénamine = 1,05 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$

Néoarsphénamine = 1,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$

Thioarsphénamine = 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$

Nous avons là incontestablement trois corps des plus actifs. Tous trois sont des monophénols (un seul oxyhydre par noyau phénolique) ; il y a potentialisation de l'activité sous l'influence de la fonction amine placée en ortho.

La composition complexe de ces trois corps, le fait que les solutions ne sont pas moléculaires, rendent l'étude comparative assez approximative.



Si l'on tient compte toutefois du fait que les poids moléculaires des trois corps sont de même ordre de grandeur et du fait que les chiffres trouvés sont très distincts, il nous semble possible de dire que l'*Arsphénamine* est *nettement plus active* que ses dérivés de substitution, la *Néoarsphénamine* et la *Thioarsphénamine* : chez ces deux derniers composés, le blocage de la fonction $-NH_2$ diminuerait donc son action potentialisatrice sur la fonction phénol.

MELANGES COMPLEXES

PRINCIPE ANTIBIOTIQUE

EXTRAIT DE L'ASSA FOETIDA

On désigne sous le nom d' « ABIOTYL » un principe antibiotique extrait de la gomme-résine d'Assa foetida par pyrogénéation et distillations successives.

Il se présente comme une solution aqueuse colorée en brun pâle, d'odeur particulière.

Le composant actif serait « un complexe phénolique à propriétés acides et réductrices ».

Il réduit le réactif de WAVELET en fournissant la coloration bleue habituelle.

Nos essais ont été effectués sur la dilution à 2 pour 100 préparée à partir de la solution commerciale.

Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.
cm³ de la dilution

à 2 p. 100	2	4	6
D	0,33	0,66	0,95

La courbe ne s'écarte de la loi de Beer-Lambert qu'aux fortes concentrations.

CONCLUSION :

Le principe antibiotique extrait de l'Assa foetida est très actif.

HUILES ESSENTIELLES MEDICINALES

(ESSENCES VEGETALES)

De nombreuses essences contiennent d'importantes proportions de principes phénoliques. Nous avons essayé de les y caractériser à l'aide du réactif de WAVELET.
PRINCIPE :

Une prise d'essai (en volume) de l'essence est traitée par la soude N qui dissout les phénols. La fraction non soluble s'y trouve émulsionnée : on l'extrait par l'éther. La couche aqueuse de phénolates est traitée, après dilution convenable, par le réactif de WAVELET.

EXTRACTION DES CONSTITUANTS PHENOLIQUES :

0,25 cm³ d'essence sont mis en présence de soude N dans une ampoule à décantation ; on agite vigoureusement. Il se forme une émulsion plus ou moins stable. On laisse en contact pendant 15 minutes en agitant de temps en temps. On ajoute alors 40 cm³ d'éther éthylique ; après agitation, la couche aqueuse se clarifie rapidement. On la soutire. L'ampoule est rincée par 20 cm³ d'eau environ employés en deux fois.

Après filtration, les phases aqueuses sont recueillies dans un ballon jaugé de 200 cm³. On complète avec de l'eau distillée. Cette *première dilution* (*dilution I*) peut présenter une légère coloration jaune pour certaines essences ; de plus, dans quelques cas, elle peut ne pas être parfaitement limpide.

5 cm³ de cette dilution sont portés à 100 cm³. Cette *deuxième dilution* (*dilution II*) est toujours incolore et parfaitement limpide.

CARACTERISATION COLORIMETRIQUE :

Elle a été effectuée sur 8 cm³ d'une des deux dilutions selon la méthode habituelle.

Expression des résultats :

Dans le cas de la dilution I, qui n'est pas toujours optiquement vide, nous nous contentons d'une estimation semi-quantitative :

- a) réaction négative : pas de coloration bleue ;
- b) réaction très faible : pratiquement à la limite de sensibilité ;

c) réaction positive : lorsque la densité optique de la solution est $< 0,30$;

d) réaction fortement positive : lorsque la densité optique est comprise entre 0,30 et 0,60.

Si l'intensité de la coloration est encore plus élevée, les essais sont pratiqués sur la dilution II.

Dans le cas de la dilution II, qui est incolore et limpide, le résultat est exprimé quantitativement en densité optique.

RESULTATS :

Les essais ont été pratiqués sur 23 essences végétales. Nous avons adopté la classification suivante :

1° Essences contenant en quantité notable des principes à fonction phénol libre ;

2° Essences contenant en quantité notable des principes à fonction phénol bloquée (par un radical méthyle ou méthylénique) ;

3° Essences dont les constituants principaux ne sont pas phénoliques.

1° ESSENCES CONTENANT DES PRINCIPES A FONCTION PHENOL LIBRE

ESSENCE DE GIROFLE :

Constituants principaux :

un phénol monovalent : eugénol (80 p. 100) ;

un hydrocarbure : caryophyllène.

Résultats :

Coloration bleue intense à la dilution II. L'essai est effectué sur 4 cm³ qu'on additionne de 4 cm³ d'eau. La densité optique est de 0,60 pour un échantillon d'essence et de 0,76 pour un second. Si l'on rapporte ce résultat à 8 cm³ de prise d'essai, on obtient des densités optiques respectivement égales à 1,20 et 1,52.

ESSENCE DE THYM :

Constituants principaux :

des phénols monovalents : Thymol (20 à 26 p. 100) et carvacrol ;

des hydrocarbures : cymène et α pinène gauche.

Résultats :

La coloration fournie par la dilution II (prise d'essai 8 cm³) possède une densité optique égale à 0,23.

ESSENCE DE CANNELLE :

Constituants principaux :

un aldéhyde : aldéhyde cinnamique ;
 un phénol monovalent : eugénol (4 à 5 p. 100).

Résultats :

La coloration fournie par la dilution II (prise d'essai 8 cm³) possède une densité optique égale à 0,18.

ESSENCE D'ORIGAN :

Constituants principaux :

des phénols monovalents : thymol et carvacrol (leucur très variable selon les espèces : 30 à 70 p. 100).

Résultats :

La coloration fournie par la dilution II (prise d'essai 8 cm³) possède une densité optique égale à 0,08.

Conclusion :

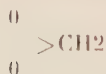
Les essences qui possèdent en quantité notable des principes à fonction phénol libre fournissent des réactions colorées très intenses avec le réactif de WAVELET. L'intensité de la coloration varie d'une essence à l'autre et elle croît avec la teneur en phénols. Les essences à eugénol fournissent des réactions colorées beaucoup plus intenses que les essences à thymol et carvacrol.

2° ESSENCES CONTENANT DES PRINCIPES A FONCTION PHENOL BLOQUEE PAR DES RADICAUX METHYLIQUES ET METHYLENIQUES

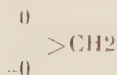
ESSENCE DE PERSIL (APIOL VERT) :

Constituants principaux :

Apiol cristallisé qui possède deux groupements O-CH₃ en un groupement



Myristicine qui possède un groupement -OCH₃ et un groupement



- - Allylapionol (traces) qui possède 4 -OH phénoliques libres ;

de la chlorophylle.

Résultats :

On a pratiqué des essais sur deux apiols verts d'origine différente. La dilution I (prise d'essai) fournit une réaction positive dans un cas, fortement positive dans l'autre.

Nous avons pratiqué un essai analogue sur 250 mg. d'Apiol blanc cristallisé préalablement dissous dans quelques cm³ d'alcool avant de l'agiter avec la solution alcaline.

Nous avons obtenu, à la dilution I, une réaction pratiquement négative.

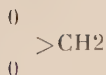
Conclusion :

L'apiol, dont les fonctions phénol sont bloquées, ne réduit pas le réactif de WAVELET. La faible activité réductrice de l'apiol vert semble due à la présence de chlorophylle et des traces de phénols libres se trouvant dans l'essence (allylapionol par exemple). La purification de l'apiol, qui élimine ces impuretés, entraîne la disparition de l'activité réductrice.

ESSENCE DE SASSAFRAS :

Constituants principaux :

Safrol qui possède un groupement



une cétone : camphre ;

un phénol monovalent : eugénol (0,5 p. 100).

Résultats :

La dilution I (prise d'essai 8 cm³) fournit une réaction fortement positive.

ESSENCE D'ANIS :

Constituants principaux :

- anéthol et œstragol qui possèdent le groupement -OCH₃ ;
aldéhyde et acide anisiques.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative

Conclusion :

Les essences dont les constituants principaux sont porteurs de fonctions phénoliques bloquées ont une action très faible ou

nulle vis-à-vis du réactif de WAVELET. La coloration fournie par la dilution I s'explique par la présence de traces de phénols libres (essences de persil et de sassafras).

3° ESSENCES DONT LES CONSTITUANTS PRINCIPAUX NE SONT PAS PHÉNOLIQUES

Nous avons essayé, dans ce groupe, des essences à principes très différents (hydrocarbures, alcools, aldéhydes, acides, etc...). Dans quelques cas, nous obtenons une réaction positive : mais son intensité est toujours infiniment plus faible que celle fournie par les essences à composés phénoliques libres.

Remarque :

Tous les essais colorimétriques ont été pratiqués sur 8 cm³ de la dilution I.

ESSENCE DE CITRON :

Constituants principaux :

un hydrocarbure : limomène d ;

un aldéhyde : citral.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

ESSENCE DE BERGAMOTE :

Constituants principaux :

un hydrocarbure : limomène d ;

un alcool : linalol (et acétate) ;

bergaptène (dérivé du phloroglucinol entièrement substitué).

Résultats :

La dilution I fournit une réaction fortement positive.

ESSENCE D'ORANGE DOUCE (Essence de Portugal) :

Constituants principaux :

un hydrocarbure : limomène d ;

des principes aldéhydiques.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE NEROLI :

Constituants principaux :

un hydrocarbure : limomène ;
des alcools : linalol, géraniol et esters.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

ESSENCE D'EUCALYPTUS :

Constituants principaux :

— un éther oxyde interne : cinéol ;
un hydrocarbure : eucalyptène.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE NIAOULI :

Constituants principaux :

un éther oxyde interne : cinéol ;
des composés aldéhydiques.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE CAJEPUT :

Constituants principaux :

— un éther oxyde interne : cinéol ;
un alcool : terpinéol

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

ESSENCE DE LAVANDE :

Constituants principaux :

un alcool : l linalol (et esters).

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

ESSENCE D'ASPIG :

Constituants principaux :

un éther oxyde interne : cinéol ;
des alcools : linalol, bornéol (et esters).

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

ESSENCE DE ROMARIN :

Constituants principaux :

un hydrocarbure : pinène ;
 un alcool : bornéol ;
 une cétone : camphre d et g ;

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE MENTHE :

Constituants principaux :

un alcool : menthol (et esters) ;
 des hydrocarbures.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE GENIEVRE :

Constituants principaux :

des alcools : bornéol et isobornéol ;
 des hydrocarbures : pinène et camphène.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE SANTAL :

Constituants principaux :

des hydrocarbures : santalènes ;
 un alcool : santalol ;
 un aldéhyde : santalal ;
 un acide : acide santalique.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction pratiquement négative.

ESSENCE DE GERANIUM :

Constituants principaux :

des alcools : géraniol et citronellol.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

ESSENCE D'AMANDES AMERES :

Constituants principaux :

aldéhyde benzoïque ;
 cyanhydrine de l'aldéhyde benzoïque.

Résultats :

La dilution I fournit une réaction positive.

TABLEAU RECAPITULATIF

<u>ESSENCE</u>	<u>DILUTION I</u>	<u>DILUTION II</u> (solution 1 à 5 p. 100)
Essences à principes phénoliques libres		
GIROFLE		D = 1,20
THYM		D = 1,52
CANNELLE		D = 0,23
ORIGAN		D = 0,18
Essences à principes phénoliques bloqués		
APIOL VERT	++	
APIOL BLANC (cristallisé)	++	
SASSAFRAS	++	
ANIS	0	
Essences à principes non phénoliques		
CITRON	+	
BERGAMOTTE	++	
ORANGE DOUCE	++	
NEROLI	+	
EUCALYPTUS	0	
NIAOULI	0	
CAJEPUT	+	
LAVANDE	+	
ASPIC	+	
ROMARIN	0	
MENTHE	0	
GENIEVRE	0	
SANTAL	0	
GERANIUM	+	
AMANDES AMERES	+	

CONCLUSIONS :

Il ressort de cette étude que les essences végétales possédant des principes de nature phénolique libre réagissent intensément sur le réactif phosphomolybdique de WAVELET. Cette réaction colorée peut être étudiée grâce à un test très simple.

Les essences à constituants phénoliques bloqués ou les essences non phénoliques sont peu ou pas actives sur le réactif. Toutefois, la réaction est nettement positive dans un grand nombre de cas : cette activité semble due à des composés réducteurs phénoliques (décrits ou non d'ailleurs) présents en petite quantité. Il n'est pas étonnant de trouver, dans un produit biologique aussi complexe qu'une huile essentielle, de très nombreux constituants, parmi lesquels des traces de phénol expliqueraient la positivité de la réaction dans un grand nombre de cas. Il n'est d'ailleurs pas exclu que d'autres molécules réductrices aient une action sur le réactif de WAVELET (composés biologiques à fonctions thiol, ènediol, etc...)

III. - ETUDE DES COMPOSES A FONCTION THIOL

III. — ETUDE DES COMPOSES A FONCTION THIOL

Les composés à fonction thiol utilisés en thérapeutique étant moins nombreux que les composés à fonction phénol, le présent chapitre sera considérablement moins développé que le précédent.

Le groupement $-SH$ (thiol ou mercaptan) réagit aussi bien en série aliphatique qu'en série arylque.

Il n'en est pas de même du groupement $-OH$ puisqu'en série arylque les phénols sont actifs, tandis que les alcools sont inactifs.

Notre étude a porté successivement sur :

A. - *Etude de thiols de la série aliphatique :*

- 1-2 dithio-glycérol
- cystéine
- acide thiomalique
- aurothiomalate de Na.

B. - *Etude de thiols de la série arylque :*

- 2-mercaptothiazoline
- thiamazole

Remarque : Le thiophénol est très actif sur le réactif de WAVELET. Pour des raisons d'insolubilité, nous n'avons pas pu étudier ce corps et par voie de conséquence établir un « coefficient thiol ». Aussi avons-nous conservé la notion de coefficient phénol pour l'étude des thiols.

1-2- DITHIO-GLYCÉROL (P.M. = 124,18)
(B.A.L.)

Il se présente comme un liquide huileux d'odeur aliacee.

A. — *Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.*

La courbe est du type phénol.

Notons que la coloration commence à se développer avant l'addition d'ammoniaque.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/5,000	2	4	5	6	8
D	0,25	0,48	0,59	0,695	0,91

La courbe s'écarte légèrement de la loi de Beer-Lambert.

Pour D = 0,50, la concentration est M/11.900.

Le coefficient phénol est 2,77.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 1,86 µg/cm³.

CYSTÉINE (Chlorhydrate) : (P.M. = 157,6)

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/2,000	1	2	3	4	5
D	0,155	0,30	0,455	0,60	0,88

La courbe suit la loi de Beer-Lambert jusque vers D = 0,70.

Pour D = 0,50, la concentration est M/5.970.

Le coefficient phénol est 1,39.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 5,5 µg/cm³.

ACIDE THIOMALIQUE (P.M. = 150,12)

Nous avons utilisé de l'acide thiomalique pur pour analyses.

A. *Détermination de l'absorption en f (λ).*

La courbe est du type phénol.

B. *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm³ de la solution

M/2,500	1	2	4	6	8
D	0,125	0,25	0,50	0,725	0,925

La loi de Beer-Lambert est suivie jusque vers D = 0,50.

Pour D = 0,50, la concentration est M/6.250.

Le coefficient phénol est 1,45.

C. *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 4,8 µg/cm³.

AUROTHIOMALATE DE Na (P.M. = 390,3)

Composé très peu actif ; à la dilution de 8 cm³, la solution M/100 fournit une densité optique égale à 0,15.

Nous n'avons donc pas poussé l'expérimentation plus loin.

Le coefficient phénol est inférieur à 0,03.

CONCLUSIONS :

Rappelons les valeurs obtenues :

1-2 dithio-glycérol	C.P. = 2,77
Cystéine	C.P. = 1,59
Acide thiomalique	C.P. = 1,45
Aurothiomalate de Na	C.P. = inférieur à 0,05

Nous pouvons en déduire :

1) Sauf pour l'aurothiomalate de Na, tous les composés étudiés réduisent notablement le réactif de WAVELET.

2) Dans le cas de l'aurothiomalate, très peu actif, on doit noter que la fonction thiol n'est pas libre, mais étroitement liée à un atome d'or sous forme de complexe organique. C'est ce qui explique sa faible activité.

3) Le 1-2-dithio-glycérol, porteur de 2 groupements -SH est le plus actif de la série.

B. ETUDE DES THIOLS DE LA SERIE ARYLIQUE .

Nous avons pu expérimenter deux composés que la thérapeutique a retenus comme antithyroïdiens de synthèse. Il s'agit de :

la 2 mercapto-thiazoline
et du thiamazole.

2 MERCAPTO-THIAZOLINE (P.M. = 119,18)

Thyroidan

La solution M/100 est préparée de la manière suivante .

(2 mercapto-thiazoline	0,238 g
(NaOH N	2 cm ³
(Eau distillée	qs 200 cm ³

La coloration développée est bleue.

Pour 8 cm³ de la solution M/100, D = 0,23.

Le coefficient phénol est donc inférieur à 0,03.

THIAMAZOLE

Méthyl 2 mercapto-imidazol (P.M. = 115,13)

Basolan

La solution M/100 est préparée de la manière suivante :

(méthyl 2 mercapto-imidazol	0,230 g
(Alcool à 95°	2 cm ³
(Eau distillée	qs 200 cm ³

A. — *Détermination de l'absorption en f (λ).*

Il faut noter qu'après l'addition du réactif de WAVELET, il se forme une légère coloration verte et un précipité qui se dissout ultérieurement dans l'ammoniaque en fournissant une coloration bleue du type phénol.

B. — *Détermination de l'absorption en fonction de la concentration.*

cm ³ de la solution						
M/4.000	2	4	5	6	8	
D	0,20	0,395	0,48	0,575	0,735	

Pour D = 0,50, la concentration est M/7.700.

Le coefficient phénol est 1,79.

C. — *Limite de sensibilité de la réaction.*

Elle est de 2,86 µg/cm³.

CONCLUSIONS :

Nous sommes en présence de 2 antithyroïdiens de synthèse à fonction thiol libre : ils sont d'activité différente.

a) la 2 mercaptothiazolidine est très peu active (C. P. inférieur à 0,05).

Le groupement -SH est situé entre un atome d'azote et de soufre

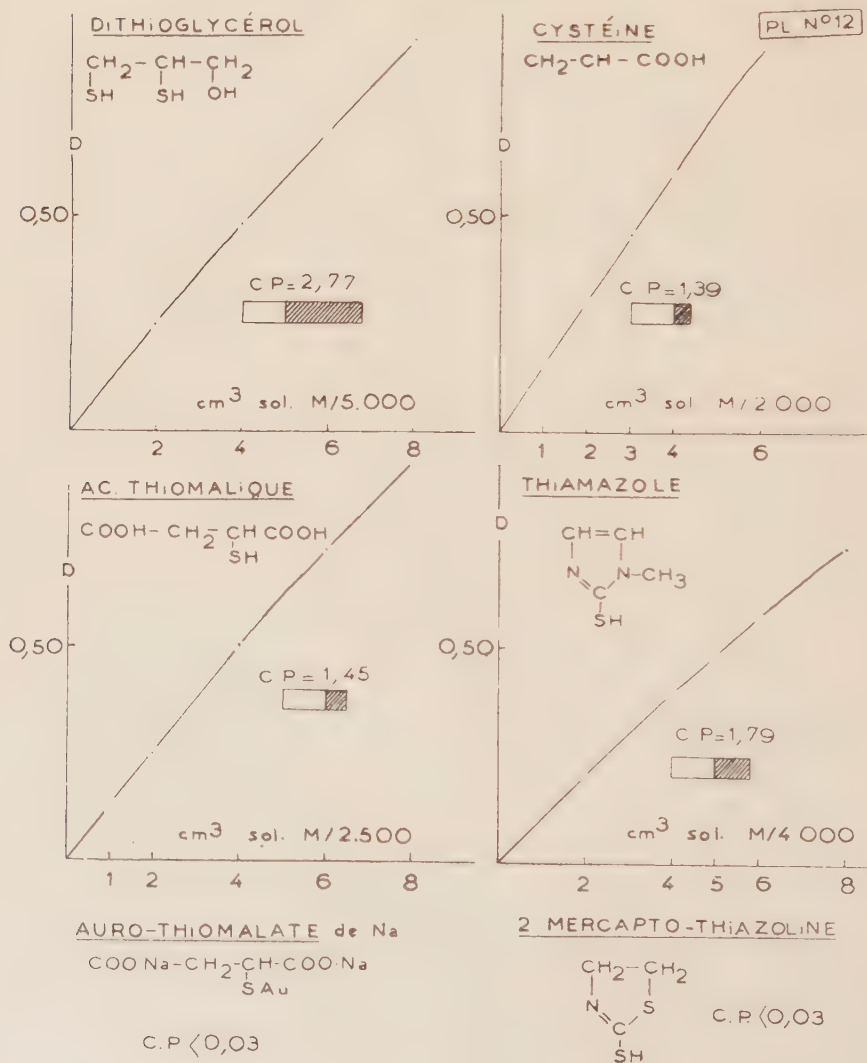


b) le 1 méthyl 2 mercaptoimidazol est beaucoup plus actif (C.P. = 1,79).

Le groupement -SH est situé entre deux atomes d'azote :



Il semble donc logique d'attribuer à l'atome de soufre du noyau de la thiazoline une influence inhibitrice



IO. - ETUDE D'UN ENE-DIOL :

L'ACIDE ASCORBIQUE

IV. — ETUDE D'UN ÈNE-DIOL :

L'ACIDE ASCORBIQUE

ACIDE ASCORBIQUE (P.M. = 176,1)

Vitamine C

A. — Détermination de l'absorption en $f(\lambda)$.

La courbe est du type phénol.

B. — Détermination de l'absorption en fonction de la concentration,

cm³ de la solution

M/5.000	2	4	5	6	8
D	0,25	0,495	0,625	0,75	0,91

La courbe suit la loi de Beer-Lambert jusque vers D = 0,75.

Pour D = 0,50, la concentration est M/12.500.

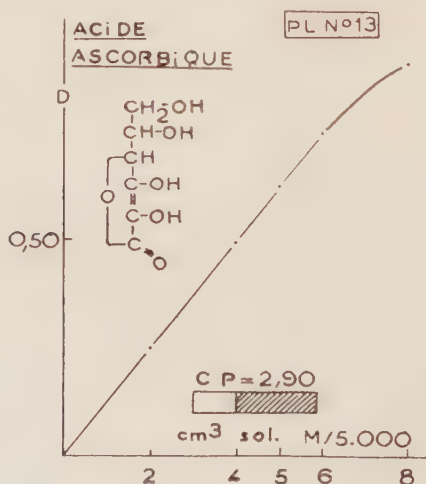
Le coefficient phénol est 2,90.

C. — Limite de sensibilité de la réaction.

Elle est de 2,82 µg/cm³.

CONCLUSION :

La fonction ène diol — C (OH) = C (OH) — est très réductrice pour le réactif de WAVELET.



V. - CONCLUSIONS GENERALES

V. — CONCLUSIONS GENERALES

Rappelons tout d'abord sous forme de tableau récapitulatif, les valeurs des coefficients « phénol ».

I. - COMPOSES PLUS ACTIFS QUE LE PHENOL :

	C. P.
FONTARSOI	8,16
ACIDE GALLIQUE	7,75
PYROGALLOI	7,62
RUTOSIDE	7,62
LEUCOCYANIDOL	7,04
ADRENALINE	6,55
GENTISATE DE SODIUM	6,46
PYROCATECHOL	5,81
ORTHO-AMINO-PHENOL	5,55
BOLDINE	5,28
META-AMINO-PHENOL	5,22
MONO-MORPHOLYL-ETHYL-RUTOSIDE	4,95
MORPHINE et APOMORPHINE	4,95
NAPHTOL ^a	4,88
ORTHOFORME NOUVEAU	4,85
RESORCINOL	4,75
DIENOESTROL	4,65
HEXANOESTROL	4,56
ORTHO OXY QUINOLEINE	4,52
ARBUTOSIDE	4,50
ORCINOL	4,49
GAIACOL	4,45
EUGENOL	5,87
PHLOROGLUCINOL	5,75
HYDROQUINOL	5,58
PARACRESOL	5,48
ACIDE DIMETHYL - ETHYL - ALLENOLIQUE	5,40

NAPHTOL β	5,28
ORTHOCRESOL	5,14
ACIDE ASCORBIQUE	2,90
THYMOL	2,80
TYROSINE	2,80
1-2 DITHIO-GLYCEROL	2,77
XYLENOL 1-2-4	2,55
SULFO-GAIACOL	2,06
METACRESOL	2,04
THIAMOZOLE	1,79
ACETARSOL SODIQUE	1,66
ACIDE THIOMALIQUE	1,45
CYSTEINE	1,39

II. - COMPOSES MOINS ACTIFS QUE LE PHÉ- NOL :

C. P.

—

PARACHLOROPHENOL	0,665
CHLOROTETRACYCLINE	0,665
DIHODOTYROSINE	0,45
OXYTETRACYCLINE	0,552
DICOUMAROL	0,347
ORTHOCHLOROPHENOL	0,252
ESCULOSIDE	0,166
VANILLAL	0,166
DIBROMOTYROSINE	0,088
P. AMINO-SALICYLATE DE NA	0,082
ACIDE M. OXY-BENZOIQUE	0,076
ANILINE	0,044
ACIDE FOLIQUE	0,056
ACIDE SALICYLIQUE	inférieur à 0,05
SALICYLATE DE METHYLE	id
ALDEHYDE SALICYLIQUE	id

AUROTHIOMALATE de SODIUM	id
2-MERCAPTOTHIAZOLINE	id
ORSANINE SODIQUE	id
PARA-OXYPROPIONÉ	id
TRIBROMOPHENOL	id
PARANITROPHENOL	voisin de 0
ORTHONITROPHENOL	0
SALICYLATE DE METHYLE NITRE	0
ACIDE PICRIQUE	0

Après l'exposé monographique de nos recherches personnelles, nous devons maintenant en dégager les grandes lignes et établir le bilan de nos investigations, tant du point de vue théorique que pratique.

Du point de vue théorique, nous essayerons de dégager les lois ou plus modestement les règles qui président à l'activité des drogues vis-à-vis du réactif phosphomolybdique de WAVELET.

Du point de vue pratique, nous essayerons de décrire dans quelle mesure le réactif de WAVELET peut être utilisé pour la diagnose des drogues et éventuellement pour leur dosage.

Nous aborderons successivement ces différents points de vue.

A) Structure moléculaire et activité

Parmi les substances organiques utilisables en thérapeutique, notre étude a porté sur des molécules :

- à fonction phénol
- à fonction thiol
- à fonction amine
- à fonction ène-diol.

Notre étude sur les substances à fonction phénol a porté sur un nombre de composés assez grand pour pouvoir édicter quelques règles générales.

Pour la fonction thiol, le nombre de substances étudiées est plus modeste.

La fonction ène-diol n'est représentée que par le seul acide ascorbique. Nous avons vu que son action était très grande.

La fonction amine seule, portée sur un noyau benzénique (aniline) est assez peu active (C. P. = 0,044).

I. — ETUDE DE LA FONCTION PHÉNOL.

1^{re}) Dérivés du BENZÈNE

a) Cas des monophénols.

Le phénol C_6H_5-OH possède vis-à-vis du réactif de WAVELET une action moyenne.

Certains composés sont plus actifs, d'autres moins actifs que le phénol. Pour les premiers, le coefficient phénol est supérieur à 1, pour les seconds, il est inférieur à 1.

Certains substituants augmentent l'activité du phénol (action potentialisatrice). D'autres substituants diminuent au contraire l'activité du phénol (action inhibitrice).

Substituants exerçant une action potentialisatrice :

Les substituants alkyliques, éther oxydes, aminés ont dans tous les cas provoqué un accroissement d'activité.

Substituants alkyliques :

Nous citerons l'ortho-crésol (C.P. = 3,14), le méta-crésol (C.P. = 2,04), le para-crésol (C.P. = 3,48), le xylénol 1-2-4 (C.P. = 2,55), le thymol (C.P. = 2,80), l'hexanoestrol (C.P. = 4,56), et le diénoestrol (C.P. = 4,65).

Substituants éthers-oxydes :

Nous citerons le gaiacol (C.P. = 4,15), et l'arbutoside (C.P. = 4,50).

Substituants aminés :

Nous citerons l'ortho-amino-phénol (C.P. = 5,55), le méta-amino-phénol (C.P. = 5,22), l'orthoforme nouveau (C.P. = 4,85), l'arsphénamine, la néoarsphénamine, la thioarsphénamine et l'acétarsol (C.P. = 1,66).

Rappelons aussi que le p-amino-salicylate de Na est beaucoup plus actif que l'acide salicylique.

Substituants divers :

Il s'agit d'un substituant *alanine* dans le cas de la tyrosine (C.P. = 2,80).

Si nous comparons les divers substituants entre eux, nous obtenons dans la série des dérivés substitués en *ortho* :

(ortho-crésol	C.P. = 5,14
(ortho-méthoxy-phénol	C.P. = 4,15
(ortho-amino-phénol	C.P. = 5,55

Dans la série des dérivés substitués en *méta* :

(méta-crésol	C.P. = 2,04
(méta-amino-phénol	C.P. = 5,22

L'échelle des valeurs est dans le même ordre, mais accuse une baisse d'activité. La position *méta* semble moins favorable à la potentialisation que la position *ortho*.

Il est à remarquer que les substituants qui exercent une influence potentialisatrice sont ceux qui diminuent l'ionisation de l'H phénolique.

Substituants exerçant une action inhibitrice :

Les substituants nitrés, halogénés, aldehydiques ou cétoniques et acides organiques ou minéraux exercent dans tous les cas une action inhibitrice.

Substituants nitrés :

Nous citerons l'ortho-nitro-phénol (C.P. = 0), le para-nitro-phénol (C.P. peu différent de 0), le salicylate de méthyle nitré (C.P. = 0), le trinitrophénol (C. P. = 0).

Substituants acides :

Pour la fonction -COOH , nous citerons l'acide salicylique (C.P. inférieur à 0,03), le salicylate de méthyle (C.P. inférieur à 0,03), l'acide méta-oxybenzoïque (C.P. = 0,076).

Pour l'orthoforme (C.P. = 4,83), l'introduction du groupement -COO-CH_3 entraîne une diminution d'activité par rapport à l'ortho-amino-phénol dont il dérive (C. P. = 5,55).

Pour la fonction $\text{-AsO}_3\text{HNa}$, nous citerons le cas de l'orsanine (C.P. inférieur à 0,05).

Pour la fonction $\text{-SO}_3\text{K}$, nous citerons le cas du sullogaiacol (C.P. = 2,06), alors que le C.P. du gaiacol atteint 4,15.

Substituants aldéhydiques ou cétoniques :

Nous citerons l'aldéhyde salicylique (C.P. inférieur à 0,05), le vanillal (C.P. = 0,166), la para-oxy-propione (C.P. inférieur à 0,05).

Substituants halogénés :

Nous citerons l'orto-chloro-phénol (C.P. = 0,25), le para-chloro-phénol (C.P. = 0,665), le tribromophénol (C.P. inférieur à 0,05), la dibromotyrosine (C.P. = 0,086) et la diiodotyrosine (C.P. = 0,45).

Si nous comparons les divers substituants entre eux, nous obtenons dans la série des dérivés substitués en ortho,

D pour cm⁵
de la solution M = 100

ortho-nitro-phénol	0
acide salicylique	0,09
salicylate de méthyle	0,09
aldéhyde salicylique	0,25
ortho-chloro-phénol	0,67

Les substituants exerçant une action inhibitrice sont des substituants électronégatifs. A l'inverse des substituants exerçant une action potentialisatrice, ils augmentent l'ionisation de l'H phénolique. Nous pouvons formuler la règle suivante :

L'activité de l'OH phénolique vis-à-vis du réactif phospho-molybdique de Wavelet est diminuée lorsque la dissociation de l'H phénolique est accrue et inversement.

b) Cas de polyphénols

Tous les polyphénols sont beaucoup plus actifs que le phénol.

L'augmentation du pouvoir réactif est considérable quand on passe du monophénol aux diphénols : pyrocatechol (C.P. = 5,81), résorcinol (C.P. = 4,75), hydroquinol (C.P. = 3,58). L'isomère ortho est plus actif que le méta, lui-même plus actif que le para.

En ce qui concerne les triphénols, la position des -OH joue un rôle considérable. En position ortho, il y a renforcement quand on passe du pyrocatechol au pyrogallol (C.P. = 7,62). Par contre, en position méta, il y a diminution d'activité quand on passe du résorcinol au phloroglucinol (C.P. = 3,75).

Parmi les polyphénols, citons aussi le tanin qui s'est révélé très actif.

L'adjonction d'une fonction acide à un polyphénol, produit, au contraire des monophénols, une action potentialisatrice : ex. gentisate (C.P. = 6,46) qui dérive de l'hydroquinol (C.P. = 5,58) et l'acide gallique (C.P. = 7,75) qui dérive du pyrogallol (C.P. = 7,62).

2°) Dérivés des NOYAUX LOURDS

Si les substituants sont capables de modifier l'activité de l'-OH phénolique, le substrat lui-même joue un rôle très important. Certains noyaux potentialisent l'action du phénol, d'autres, au contraire, la diminuent.

Noyaux exerçant une action potentialisatrice

Ils sont nombreux et variés.

— *NAPHTALENE* : nous citerons le naphtol α (C.P. = 4,88), le naphtol β (C.P. = 5,26), et de l'acide diméthyléthyl-allénolique (C.P. = 5,46).

— *ORTHO OXY-QUINOLÉINE* : nous citerons la 8-ortho-oxy-quinoléine (C.P. = 4,52).

— *PHENANTHRENE* : nous citerons la morphine (C.P. = 4,95), l'apomorphine (C.P. = 4,95), et la boldine (C.P. = 5,28).

— *PHENYLCHROMANE* : nous citerons le rutloside (C.P. = 7,62), le monomorpholyl-éthyl-rutoside (C.P. = 4,95), le leucocyanidol (C.P. = 7,04).

Noyaux exerçant une action inhibitrice

— *PTÉRIDINE* : nous citerons l'acide folique (C.P. = 0,056).

— *COUMARINE* : nous citerons l'esculoside (C.P. = 0,166) et le dicoumarol (C.P. = 0,56).

— *TETRACYCLINE* : nous citerons l'oxytétracycline (C.P. = 0,352) et la chlorotétracycline (C.P. = 0,665).

Il faut noter la présence de groupements électro-négatifs $=C=O$ dans la structure de la coumarine et de la tétracycline. Ces groupements seraient inhibiteurs, alors que les noyaux purement hydrocarbonés exercent au contraire une action potentialisatrice.

II. — ÉTUDE DE LA FONCTION THIOL

Rappelons l'essentiel des remarques formulées plus haut :

1) La fonction thiol est active tant en série aliphatique qu'en série cyclique.

2) Dans l'ensemble, les thiols que nous avons étudiés possèdent une activité supérieure à celle du phénol officinal. Le plus actif est le 1-2- dithioglycérol B.A.L. (C.P. = 2,77).

3) Deux composés sont moins actifs que le phénol, pour des raisons différentes d'ailleurs. Il s'agit de l'aurothiomalate de Na et de la 2 mercaptothiazolidine.

— Dans le cas de l'aurothiomalate de Na, la fonction thiol est dissimulée sous forme de complexe $-S - Au$

— dans le cas de la 2 mercaptothiazolidine, on peut mettre en cause le S du noyau qui exercerait une action inhibitrice sur la fonction thiol.

B) Application de la diagnose des drogues

Dans un grand nombre de cas, les réactions colorées fournies par l'action d'un réactif phospho-molybdique, phospho-tungstique ou phospho-tungsto-molybdique n'ont pas encore été signalées pour les drogues dont nous avons fait l'étude.

A notre connaissance, dans aucun cas, sauf pour la morphine, on n'a signalé les réactions colorées fournies à l'aide du réactif phospho-molybdique de WAVELET.

Ce réactif peut, à notre avis, servir à la diagnose de drogues définies appartenant à la chimie organique ainsi que de quelques drogues empruntées à la pharmacie galénique (caractérisation des huiles essentielles à composants phénoliques).

La réaction de « WAVELET-SANCHEZ » est très facile à pratiquer : elle est très rapide. Le réactif est de bonne conservation.

La réaction se pratique, rappelons-le, en deux temps :

— à 8 cm³ de la solution aqueuse du corps étudié (solution limpide et voisine de la neutralité) on ajoute 1 cm³ de réactif de WAVELET.

— puis on ajoute goutte à goutte 1 cm³ d'ammoniaque officinal en agitant constamment.

Si l'on désire faire une appréciation quantitative au photomètre, il y a lieu d'opérer à une température comprise entre 14° et 16°.

Le premier temps de la réaction ne s'accompagne en général d'aucun phénomène visible. Le milieu est coloré en jaune par le réactif.

Le deuxième temps de la réaction est caractérisé par la naissance d'une coloration bleue, non spécifique, due aux complexes acides formés entre P205 et des oxydes de molybdène de valence égale et inférieure à + 6, en même temps que — du fait de l'alcalinisation — la coloration jaune du réactif disparaît.

A côté de cette réaction standard, on peut noter quelquefois quelques modifications dans la suite des phénomènes que nous venons de décrire. Ces modifications sont, à notre avis, un indice intéressant à retenir dans la diagnose des drogues.

Formulons, en préambule, une remarque importan-

te : les faits que nous rapportons sont valables aux concentrations moléculaires indiquées, c'est-à-dire à des concentrations moléculaires fournissant des colorations de densité optique inférieure à 1.

Dans le premier temps de la réaction, on peut noter :

— *la formation d'un précipité.*

Ce précipité (qui, rappelons-le, se dissout ensuite dans l'ammoniaque) est dû, soit à l'insolubilisation du produit essayé du fait de l'acidité du réactif, soit à la formation d'un sel insoluble (phospho-molybdate).

L'acidité du réactif a amené un précipité dans le cas des solutions de dicoumarol sodique, de tribromophénolate de Na.

Il se forme un phospho-molybdate insoluble à partir de solutions d'alcaloïdes et de bases azotées en général. Nous citerons : l'aniline, la morphine, l'apomorphine, la boldine, l'acide folique, l'oxytétracycline, la chlorotétracycline et le thiamazole.

— *l'apparition d'une coloration verte.*

Coloration due à l'apparition de complexes bleus de réduction, venant se surajouter à la coloration jaune du réactif.

Parmi les phénols, nous notons : l'arsphénamine, la néoarsphénamine et la thioarsphénamine.

Parmi les thiols, nous notons : le 1-2 dithioglycérol et le thiamazole.

Dans le deuxième temps de la réaction, on peut noter, assez rarement d'ailleurs, la formation d'une coloration variable (bleu-vert, bleu-gris). Deux cas peuvent se présenter : 1^o) la solution mère est colorée (certaines des drogues utilisées ayant une absorption qui leur est propre

dans le domaine du visible) ; 2°) il se forme, par oxydation de la drogue (sous l'action du réactif) une coloration qui vient se surajouter à la coloration bleue habituelle.

L'étude des spectres d'absorption nous a permis de dissocier les deux phénomènes.

On note une coloration :

— VERTE dans le cas de l'aldéhyde salicylique, de l'acide folique, de la chlorotétracycline,

— BLEU-VERT dans le cas de l'aniline, de l'ortho-amino-phénol, du rutoside, du mono-morpholyl-éthyl-rutoside et de l'oxytétracycline,

— BLEU-GRIS dans le cas de l'adrénaline.

L'esculoside présente la particularité de fournir, à côté de la réaction bleue habituelle, une fluorescence très marquée de couleur bleue également.

C) Applications au dosage des drogues

Il est possible d'envisager certains dosages de drogues à l'aide du réactif de WAVELET.

Le problème doit être envisagé à différents points de vue.

1°) Spécificité de la réaction.

La réaction n'est pas spécifique. Il faudra s'assurer de l'absence de composés réducteurs minéraux. Parmi les composés organiques, nous avons vu de nombreuses sont les substances réductrices (phénols, thiols, amines arylliques, ène diol). Il faudra donc s'assurer que l'on a affaire à un corps pur ou tout au moins que le milieu ne renferme pas de substances perturbatrices.

2°) Sensibilité de la réaction.

La réaction est très sensible et permet de doser des

quantités inférieures au 1/10 de mg. dans la plupart des cas ; il s'agit donc de microméthodes.

5°) *Précision de la méthode.*

La précision de la méthode est satisfaisante (erreur maxima de l'ordre de 1,5 p. 100) à condition de suivre à la lettre le protocole expérimental tel que nous l'avons amélioré : il faut opérer entre 14° et 16°, ajouter l'annonaque goutte à goutte et en agitant, faire les lectures photométriques immédiatement après. Il est indispensable de disposer d'un photolorimètre électrique, vu l'instabilité de la réaction. La méthode préconisée par SANCHEZ (gamme de tubes étalons) est trop imprécise.

Toutes les substances que nous avons passées en revue peuvent-elles être dosées avec précision ? Nous ne le pensons pas. Notre expérimentation nous a montré que la coloration était d'autant moins reproductible que le composé est peu actif. Pour tous les composés à C. P. inférieur à l'unité, les chiffres que nous avons donnés sont des moyennes. On ne peut pour ces substances espérer une erreur inférieure à 5 p. 100.

Pour les corps plus actifs que le phénol, la reproductibilité de la réaction est satisfaisante. On peut donc envisager là une méthode de dosage de nombreuses drogues soit pures, soit contenues dans des préparations pharmaceutiques après extractions et délécations convenables.

En applications au domaine pharmaceutique, on peut envisager des méthodes de dosages pour les corps suivants : **Pyrocatechol, Résorcinol, Hydroquinol, Pyrogallol, Phloroglucinol, Gaiacol, Arbutoside, O. M. et P. Crésols, Eugénol, Thymol, M. Amino-phénol, Gentisate de Na, Acide gallique, Sulfogaiacol, Hexanoestrol, Diénoestrol, Tyrosine, Orthoforme nouveau, Adrénaline, Fontarsol, Naphtol α et β , Acide dimé-**

thyl-Ethyl Allénolique, O. Oxyquinoléine, Morphine, Apomorphine, Boldine, Rutoside, Mono-Morpholyl Ethyl - Rutoside, Leucocyanidol, Acide Tannique, Arsphénamine Sulfarsphénamine, B.A.L., Acide Thiomalique, Cystéine, Thiamazole.

4°) *Avantages de la méthode.*

Lorsque les courbes de référence sont établies (et il faut le faire pour chaque appareil, bien entendu), la mise en œuvre d'un dosage ne demande que quelques minutes.

Le réactif est facile à préparer, il est d'excellente conservation.

Il faut disposer d'un photolorimètre électrique : mais cet appareil se trouve maintenant très répandu dans les laboratoires.

La réaction se prête particulièrement à des dosages en série.

Lu et approuvé.

Le Président de Thèse :

VIGNOLI.

Vu et approuvé.

Pour le Doyen, l'Assesseur :

DELPHAUT

Vu et permis d'imprimer.

Aix, le 5 décembre 1953.

Le Recteur :

BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BEZSSONOF (M.N.) et Mme WOLOSZYN (M.). - Bull. Soc. Chim. Biol. XX, 93-121 (1938).
- [2] DELPIAUT (J.). -- Diplôme supérieur de Pharmacien Marseille (1939).
- [3] FIESSENGER (N.), OLIVIER et HERBAIN. -- Diagnostics biologiques et fonctionnels, p. 474.
- [4] FIESSENGER (N.), OLIVIER et HERBAIN. --- Diagnostics biologiques et fonctionnels, p. 538.
- [5] FOLIN (O.) et DENIS (W.). --- Journ. Biol. Chem. XII, 239-43 (1912).
- [6] GORTNER (R.-A.) et HOLM (G.-E.). -- Journ. Amer. Chem. Soc. XII, 1678 (1920).
- [7] HEUSGHEM (G.) et VLIERS (M.). -- Journ. Pharm. Belg. 9-10, 277 (1950).
- [8] HSEIN WU. - Journ. Biol. Chem. XLIII, 189 (1920).
- [9] Journ. Pharm. Belg. 7-8, 200 (1949).
- [10] KAMENOSUKE SHINOHARA. - Journ. Biol. Chem. 109, 665-79 (1935).
- [11] KASSELL (B.) et BRAND (E.). - Journ. Biol. Chem. 125, 115-29 (1938).
- [12] LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). - Traité de Pharmacie Chimique, p. 3815 (1947).
- [13] LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). - - Traité de Pharmacie Chimique, p. 3.991 (1947).
- [14] SANCHEZ (J.-A.). - - Journ. de Pharm. et de Chim. XXI, 366-76 (1935).
- [15] THOMAS (P.). --- Bull. Soc. Chim. Biol. III, 197-216 (1921).
- [16] VIGNOLI (L.) et CRISTAU (B.). - - Bull. Soc. Pharm. de Marseille fév. 1952, mai 1952 et janv.-fév.-mars 1953.

